UNIVERSITÉ SCIENTIFIQUE
ET MÉDICALE DE GRENOBLE

Année 1972

N° d'Ordre : 31

CONTRIBUTION A L'ETUDE DU SYNDROME DE WILLI-PRADER-LABHARDT

(A propos de 2 observations Grenobloises)

THÈSE

présentée

à la Faculté de Médecine

pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MÉDECINE

par

Madame MERMOND Francoise née BARET

née à GRENOBLE (38)

soutenue publiquement le 23 Juin 1972 devant la Commission d'Examen :

MM. J. ROGET Président

A. BEAUDOING

M. MICOUD

P. JALBERT

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41544309_0053

UNIVERSITÉ SCIENTIFIQUE
ET MÉDICALE DE GRENOBLE

Année 1972 N° d'Ordre :

CONTRIBUTION A L'ETUDE DU SYNDROME DE WILLI-PRADER-LABHARDT
(A propos de 2 observations Grenobloises)

THÈSE

présentée

à la Faculté de Médecine

pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MÉDECINE

par

Madame MERMOND Francoise née BARET

née à GRENOBLE (38)

---

soutenue publiquement le 23 Juin 1972 devant la Commission d'Examen :

MM. J. ROGET Président

A. BEAUDOING

M. MICOUD

P. JALBERT

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

A MES PARENTS

Que ce travail soit pour eux un modeste témoignage de ma reconnaissance et de mon affection.

A MON MARI

qui m'a encouragée et aidée.

A MON FRERE

A MES BEAUX-PARENTS

A TOUTE MA FAMILLE, et

A TOUS CEUX QUI ME SONT CHERS.

A NOTRE PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur J. ROGET

Il nous a fait l'honneur d'accepter la présidence de notre Jury.

Qu'il veuille trouver ici l'expression de notre respectueuse reconnaissance.

A NOS JUGES

Monsieur le Professeur A. BEAUDOING

Il nous a accueillie avec bienveillance dans son service.

C'est avec joie que nous restons encore son élève car nous avons beaucoup à apprendre de lui.

Nous lui exprimons notre profonde reconnaissance.

Monsieur le Docteur M. MICOUD
Maître de Conférences Agrégé

Nous le remercions d'avoir accepté de juger notre travail.

Nous voudrions l'assurer de notre profonde gratitude.

Monsieur le Docteur P. JALBERT
Maître de Conférences Agrégé

Nous ne saurions trop le remercier de l'intérêt qu'il porte à notre travail.

Qu'il trouve ici la manifestation de notre gratitude.

A tous ceux qui nous ont aidé dans l'élaboration de cette thèse.

A TOUS NOS MAITRES.

INTRODUCTION

Ayant eu la possibilité d'étudier deux observations du syndrome décrit par PRADER LABHARDT et WILLI en 1956, il nous a semblé intéressant de faire une revue générale des publications faites sur ce sujet.

. Dans une première partie nous exposerons nos propres observations, puis nous présenterons un tableau de la plupart des cas décrits dans la littérature.

. Dans une deuxième partie nous analyserons en détail les principaux éléments de ce syndrome en discutant leur valeur et leur fréquence.

. Enfin dans la troisième partie nous essayerons de dégager les éléments du diagnostic.

Ce syndrome, évoluant sur plusieurs années pour atteindre son expression complète, peut être divisé en trois phases chronologiques :

- La période néonatale,
- l'enfance,
- l'adolescence.

Nous l'opposerons aux maladies et syndromes voisins.

Enfin, nous donnerons un aperçu du pronostic et du traitement.

HISTORIQUE

En 1956, trois auteurs, A. PRADER, A. LABHARDT et H. WILLI décrivent pour la première fois chez 9 jeunes enfants suisses, un syndrome commun, caractérisé par une hypotonie importante dans la période néonatale, puis un retard psycho-moteur prononcé, et une obésité progressive, accompagnée d'hypogénitalisme et d'hypogonadisme.

Selon M. KUSIK un cas semblable aurait déjà état décrit en 1887 par DOWN (qui a également décrit le mongolisme : DOWN'S syndrome)!

La même année, G. FANCONI se joint à eux pour publier ce syndrome au VIIIème congrès international de pédiatrie à COPENHAGUE.

Ces mêmes auteurs décrivent 5 nouveaux cas en 1961, et insistent alors sur l'apparition fréquente de diabète sucré chez ces malades.

A la suite de ces travaux, des observations de cas analogues vont se multiplier dans de nombreux pays.

En 1959, publication de M. JENAB.

En Angleterre, B.M. LAURANCE publie 6 cas, en 1961.

En 1962, J.C. GABILAN présente, au cours des journées parisiennes de pédiatrie, 4 enfants atteints de ce syndrome, dont 2 sont frère et soeur : fait très intéressant, mais qui ne s'est pas renouvelé, à notre connaissance.

L'année suivante, au cours des journées annuelles de diabétologie, P. ROYER consacre un article au diabète sucré dans le syndrome de WILLI-PRADER.

En 1967, ces 2 derniers auteurs écrivent sur ce sujet, une revue générale à propos de leurs 11 observations.

Au Canada : H.G. DUNN, D.K. FORD, N. AUERSPERG, J.R. MILLER, en 1961;
H.G. DUNN et MILLER en 1962, publient 4 nouveaux cas.

L'année suivante, S. VILLARES, M. ESTEBAN et O. MAYO en Espagne,
H. FORSSMAN et B. HAGBERG, en Suède,
P.R. EVANS, en Angleterre, décrivent de nouvelles observations.

En 1965, H.G. DUNN étudie un malade semblable.

H.U. ZELLWEGER et coll. publient à plusieurs reprises, en 1962, 1967, 1968 des observations d'enfants présentant ce syndrome schématisé par le sigle H.H.H.O. (hypotonia, hypomentia, hypogonadism, obesity).

E.M. BULHER et coll., en 1963,
MONNENS et KENIS; W.K. ENGEL et L. HOGENHUIS, en 1965, apportent de nouvelles observations.

F. LARBRE, M.T. FREYCON, J.B. COTTON et Mlle DUVAL, en publient une en 1965, année au cours de laquelle Mlle DUVAL présente une thèse sur ce sujet.

Par la suite, au cours des années 1966, 1967, 1968, J. ROGET et coll., J.D. MURKEN, F.R. FORD, C. HOOFT, D. HOEFNAGEL, S. JOHNSEN, J. JUUL et DUPONT, B.M. LAURANCE, J. LANDWIRTH, C. PONTE et J.P. NUYTS, enrichissent la littérature par 40 nouveaux cas et en 1970 J. BATTIN et coll. par 2 cas, si bien que l'on peut dénombrer plus de 90 observations du syndrome de PRADER-LABHARDT-WILLI.

P R E M I E R E   P A R T I E

CHAPITRE I - Les observations personnelles.

CHAPITRE II - Tableau synoptique des principales observations de la littérature.

I.- LES OBSERVATIONS PERSONNELLES

1°/- La première de nos observations est celle d'un garçon : Gérard F..., né le 9 avril 1949, hospitalisé dans le service du Professeur ROGET.

Il est le deuxième enfant de la famille. Le frère aine et les parents sont en bonne santé. Il n'y a pas de consanguinité.

- Dans les antécédents héréditaires on note seulement une tendance à l'obésité du côté maternel :

père : 180 cm ; 80 kgs.	mère 168 cm ; 82 kgs.	
grand-mère maternelle	168 cm ;	90 kgs.
grand-père maternel	168 cm ;	90 kgs.
oncle	168 cm ;	forte corpulence.

- Pendant la grossesse la mère a remarqué une inertie de l'enfant qui ne bougeait presque pas.

L'accouchement a été prématuré (terme de 8 mois) et très rapide. Le nouveau-né ne pesait que 1500 grammes et a du être réanimé pendant 10 minutes.

- La période néonatale a été marquée par la difficulté à faire pousser l'enfant qui est hypotonique, adynamique et somnolent.

- Ces trois symptômes restent prépondérants pendant la première enfance et le développement psycho-moteur est retardé de façon évidente :

l'enfant commence à marcher vers 5 ans et dit ses premiers mots entre 5 et 6 ans.

Pendant la cinquième année il apparaît une obésité qui ne fera que s'accentuer et deviendra rapidement monstrueuse.

- La première hospitalisation se fait à 5 ans 10 mois.

* Cliniquement

. Taille 112 cm (normal)

. Poids 32 kgs. ($>$ + 4 déviations standard)

. La morphologie est de type adiposogénitale avec bassin large et panicule adipeux considérable.

. Les organes génitaux externes sont anormaux; les testicules sont absents; à la place des bourses il existe deux replis cutanés évoquant des grandes lèvres, avec dépression entre les deux.

. Les os sont très longs et grêles et on note la petitesse des mains et des pieds.

* Les examens paracliniques montrent

. un âge osseux correspondant à l'âge chronologique.

. Le cholestérol est élevé : 3,2 g/1.

. Le dosage des 17 céto et du prégnandiol donne des résultats normaux.

- Par la suite l'enfant est revu à 6 ans 8 mois et à 9 ans.

L'excès pondéral ne fait que s'accroître (cf. courbe).

* Examen clinique

- A l'âge de 13 ans 8 mois le malade subit un bilan plus complet :

Taille = 154 cm (Normal pour l'âge)

Poids = 109 kgs. (plus de 2 fois le poids normal)

Périmètre crânien : 58 cm

Périmètre thoracique : 106 cm

Périmètre abdominal : 110 cm

Age osseux entre 15 et 18 ans

Envergure : 166

Segment inférieur : 78

$\frac{\text{Segment inférieur}}{\text{Segment supérieur}}$: 0,18

. L'enfant présente une obésité monstrueuse prédominant au tronc et à la racine des membres.

Au niveau du thorax elle prend un aspect de pseudo-gynécomastie et un volumineux tablier graisseux cache le pubis.

L'adiposité respecte les extrémités s'arrêtant brusquement par un bourrelet au niveau des poignets et des tibiotarsiennes. Les mains et les pieds sont petits et on est frappé par leur aspect effilé, leur finesse contraste avec l'obésité, ceci constitue l'acromicrie.

Le visage n'est pas infiltré de graisse, les traits restent fins.

La peau est congestive et humide avec de nombreuses zones de folliculite et d'acné, sillonnée de vergetures disséminées.

L'obésité entraîne une difficulté à la marche avec dyspnée au moindre effort.

. Il y a un genu valgum, des pieds plats, et une importante scoliose dorso-lombaire avec rotation des vertèbres.

. Les anomalies génitales persistent, la verge est petite, les bourses ont un aspect vulviforme, aucun élément gonadique n'est perceptible. La pilosité pubienne est de type pubertaire mais d'aspect féminin; la pilosité axillaire est minime.

La voix est rauque et grave.

CROISSANCE SOMATIQUE DES GARÇONS DE LA NAISSANCE A 19 ANS

De la Naissance (ou 1 mois) à 11 ans révolus d'après les données du C.E.C.D.E. Paris. Dr M. SEMPÉ et G PÉDRON

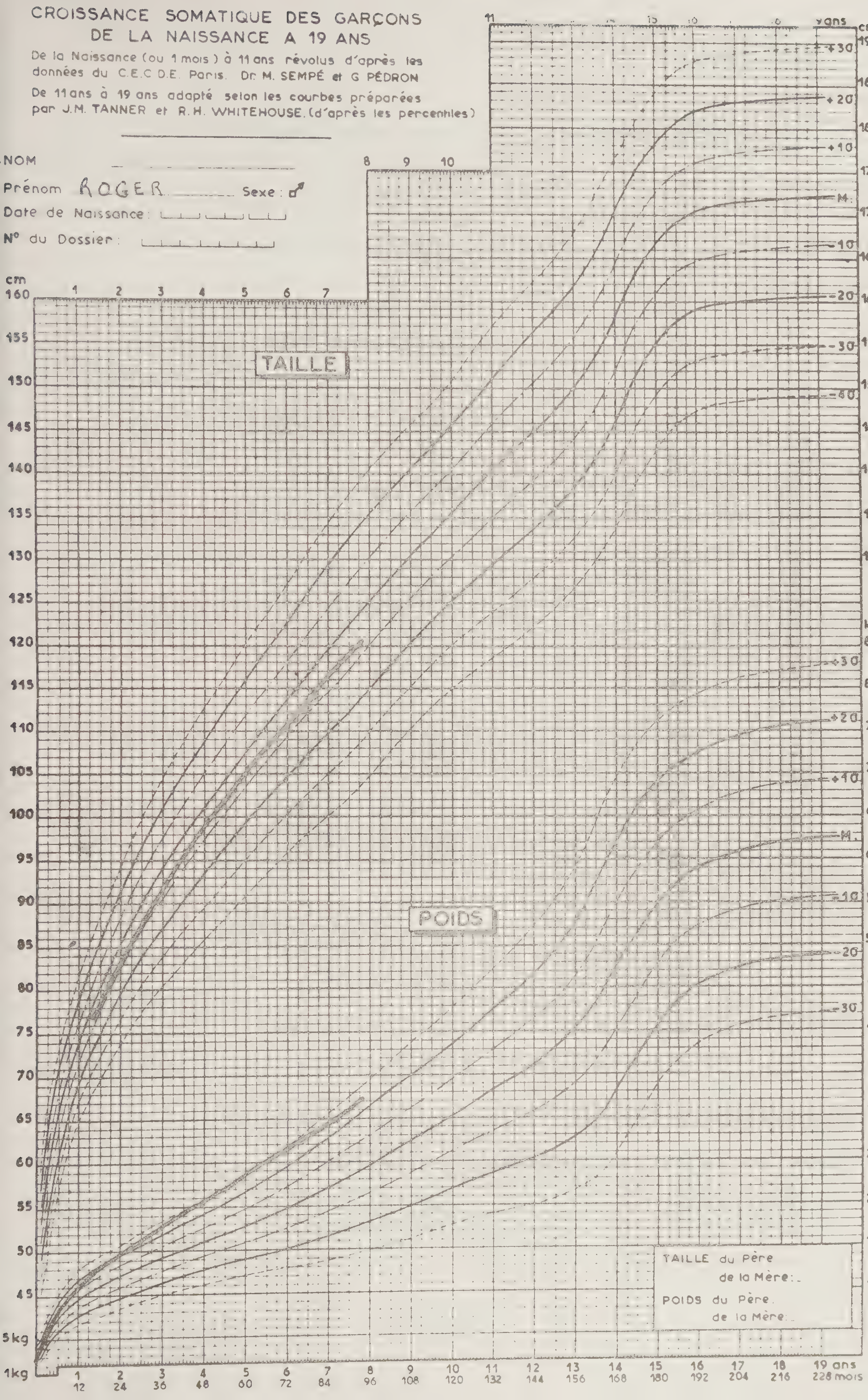
De 11 ans à 19 ans adapté selon les courbes préparées par J.M. TANNER et R.H. WHITEHOUSE. (d'après les percentiles)

NOM ___

Prénom ROGER ___ Sexe : ♂

Date de Naissance : ___

N° du Dossier : ___



. L'enfant est adynamique, passif. Il a un âge mental de 6 ans, ce qui donne un quotient intellectuel à 44.

. La tension artérielle est à 18/12.

. Les examens neurologiques cliniques et paracliniques sont normaux :

Rx du crâne
fond d'oeil
électroencéphalogramme.

* Examens biologiques

. Il n'existe pas de troubles du métabolisme des glucides.

glycémie : 0,90 g/l.
hyperglycémie provoquée par voie veineuse : courbe normale K = 2,30
consommation horopondérale = 0,31 g/kg.
hypoglycémie provoquée (insuline 1/10 u/kg)

témoin	1,20 g/l
20 mn	0,80 g/l
40 mn	0,85 g/l
60 mn	1,05 g/l
80 mn	1,10 g/l
100 mn	1,20 g/l
120 mn	1,20 g/l

. Le bilan thyroidien montre :

cholestérol 2 g/l
P.B.I. 5,6 microgrammes %
Fixation thyroïdienne I 131 6 % à la 6ème heure
16 % à la 24ème heure
16 % à la 48ème heure

après T.S.H. 8 % à la 6ème heure
16 % à la 24ème heure
18 % à la 48ème heure

Il n'a pas été possible de pratiquer une cartographie thyroïdienne.

. Les autres examens endocriniens n'apportent pas de renseignements précis :

17 OHCS plasmatiques 13,7 microg. %
17 OHCS urinaires 7,6 mg/24 heures

17 CH urinaires 10,5 mg/24 heures
chromatographie des 17 CS normale
FSH inférieur à 2,5 u. souris.

* Les examens cytologiques :

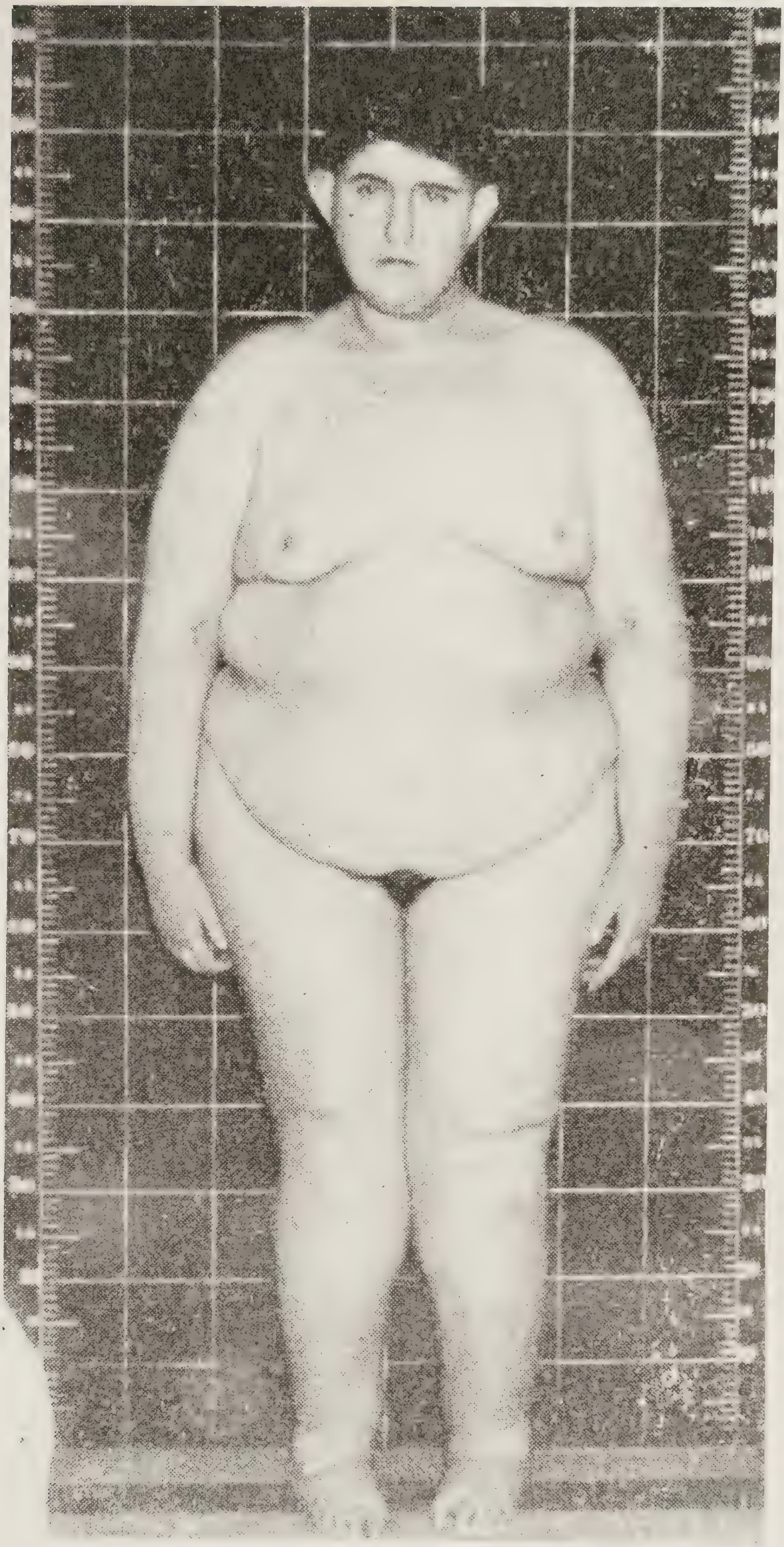
- le sexe chromatinien pratiqué sur frotti buccal est de type mâle.

- l'étude des chromosomes a été faite à 5 reprises, de 1964 à 1967, et a porté sur le sang et sur la moelle osseuse. Au total, 240 cellules ont été examinées. Après avoir évoqué la possibilité d'une trisomie D (?) en mosaïque (37), il apparaît que le caryotype est probablement normal et que les anomalies constatées doivent être considérées comme acquises et dues aux examens radiologiques répétés. En effet, à côté des chromosomes inclassables, parfois surnuméraires, existent des cassures chromosomiques et chromatidiennes, et même dans une cellule un anneau, qui évoquent la responsabilité des radiations ionisantes.

Il n'a malheureusement pas été possible d'étudier le caryotype des parents.

- L'enfant est ensuite suivi en consultation jusqu'en Août 1964. L'aspect reste inchangé : Taille 1 m 54, poids oscillant entre 98 et 105 kgs. Il est énurétique. L'appétit est vorace, le traitement par anorexigène réduit effectivement l'appétit mais la perte de poids est peu satisfaisante malgré un régime à 1000 calories par 24 heures.

Ce malade est décédé en 1969 à l'âge de 20 ans, mais la cause du décès ne nous est pas connue.



Gérard 13 ans 1/2

obésité extrême

2°/- La seconde observation nous a été confiée par le Professeur BEAUDOING, l'enfant ayant été hospitalisé dans son service. C'est celle du petit Roger M..., né le 25 Août 1964. Il est le 3ème garçon de la famille. Ses 2 frères sont en bonne santé, sa petite soeur aussi.

- Dans les antécédents familiaux, on note que le père a fait un rhumatisme articulaire aigu à l'âge de 8 ans, et que la mère présente de l'eczéma et de l'asthme. Il n'y a pas de consanguinité entre les parents.

- La grossesse de la mère a été marquée, à la fin du 1er mois, par un contact possible avec une rubéole.

- La naissance s'est faite à terme, par un siège décomplété, après un travail de 10 minutes.

L'expulsion a duré 10 minutes.

Le nouveau-né ne pesait que 2,750 kg; il était cyanosé et hypotonique.

Il a été réanimé pendant 2 à 3 minutes : premiers cris à 2 minutes.

- L'enfant a donc été hospitalisé dès sa naissance. A la fin du 1er mois, on a noté des crises de cyanose lors de la prise des biberons.

- Le développement psycho-moteur s'effectue avec retard :

tenue de la tête à 4 mois 1/2;
station assise à 9 mois;
à 22 mois, ne tient pas encore debout;
la marche ne sera possible qu'à 3 ans 2 mois.

Depuis l'âge de 18 mois, il sait dire "maman", mais à 30 mois son vocabulaire est toujours limité à ce mot unique.

L'obésité débute à l'âge de 22 mois.

L'enfant est suivi régulièrement jusqu'à l'époque actuelle, et l'on constate que sa taille reste inférieure d'environ une déviation standard à la moyenne pour l'âge; le poids se situant constamment à plus de 2 déviations standard par rapport à la moyenne (cf. courbe).

- Un premier bilan effectué à 3 ans 1/2 nous montre :

1°.- du point de vue orthopédique : une hyperlordose lombaire importante,
une coxa valga avec rotation externe,
un genu valgum important traité par gouttière,

CROISSANCE SOMATIQUE DES GARÇONS DE LA NAISSANCE A 19 ANS

De la Naissance (ou 1 mois) à 11 ans révolus d'après les données du C.E.C.D.E. Paris Dr M. SEMPÉ et G. PÉDRON

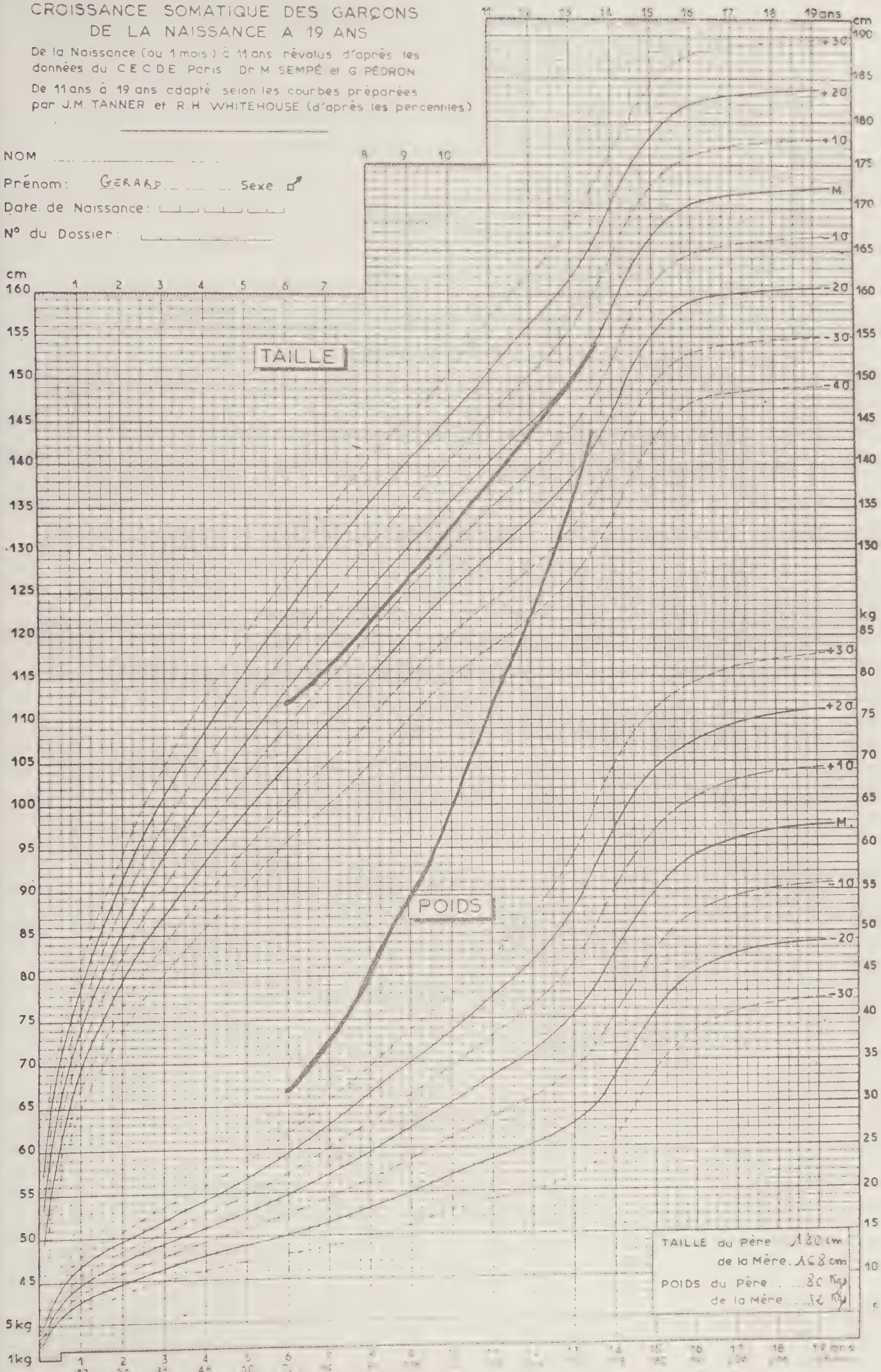
De 11 ans à 19 ans adapté selon les courbes préparées par J.M. TANNER et R.H. WHITEHOUSE (d'après les percentiles)

NOM ....

Prénom: GERARD .... Sexe ♂

Date de Naissance: ......

N° du Dossier: ....



des pieds plats valgus.

2°.- du point de vue génital, une aplasie scrotale et une cryptorchidie bilatérales.

3°.- du point de vue dysmorphique: une acromicrie
une obliquité mongoloïde des fentes palpébrales.

4°.- le caryotype est normal. Le taux d'aberrations structurales acquises n'est pas élevé.

5°.- le fond d'oeil, l'électroencéphalogramme sont normaux.

L'encéphalographie gazeuse montre une certaine dilatation des cavités ventriculaires mais aucune anomalie de caractère asymétrique.

L'enfant est expressif, souriant, son quotient de développement est supérieur à 70, mais les gestes sont lents et maladroits, le langage réduit à un seul mot.

L'enfant est revu à 6 ans, du point de vue moteur et psychologique.

Les difficultés psycho-motrices prédominent aux membres inférieurs; la marche reste anormale (polygone élargi, talonnante, chute fréquente, l'enfant ne sait pas descendre les escaliers).

Les activités graphiques révèlent une maladresse et une mauvaise coordinatation aux membres supérieurs.

Le langage est inexistant, l'enfant se fait comprendre par gestes et grognements.

La compréhension paraît correcte pour l'âge.

Il existe une hypotonie avec hyperlaxité.

Le comportement est un peu curieux : il y a des épisodes de rythmie avec balancement de la tête et chantonnement.

- A 8 ans, il est de nouveau hospitalisé pour compléter le bilan.

* Cliniquement :

taille, 120 cm,
poids, 31 kg.500,
périmètre crânien, 51 cm.

L'obésité prédomine au tronc et à la racine des membres. L'enfant a un gros appétit.

Les organes génitaux externes sont toujours anormaux : le scrotum est hypoplasique; la tentative d'abaissement du testicule droit (après cure

de gonadotrophines), n'a pu être complète en un temps. La biopsie n'a pas été faite.

Les dents sont mal disposées, jaunes et crênelées (anomalie de l'émail).

* Biologiquement :

1°.- Le bilan thyroïdien est normal :

cholestérol	total	: 2,15 g/l
	estérifié	: 1,35 g/l
Iode par activation neutronique	iode total	: 7,6 µg/100 ml de plasma
	" protéique	: 6,0 µg/ " "
	" hormonal	: 5,3 µg/ " "

Test T3 in vitro : 116,5 %

2°.- L'exploration glycémique :

- l'hyperglycémie provoquée per os, après absorption de 50 g. de glucose, donne les résultats suivants :

	glycémie	insuline plasmatique
temps 0	0,72 g/litre	24 µu/ml
" 10 mn	1,20 "	
" 30 mn	1,74 "	75 µu/ml
" 60 mn	1,80 "	130 µu/ml
" 120 mn	1,10 "	51 µu/ml
" 150 mn	0,93 "	
" 180 mn	0,60 "	
" 240 mn	1,62 "	

la flèche est trop élevée et le retour à la normale trop lent. Ces résultats se situent à l'extrême limite de la normale (Percentile 97), si l'on se réfère aux courbes données par LESTRADET (30).

Le taux de base est normal, mais la réponse est de grande amplitude.

- L'hyperglycémie après sensibilisation par hydrocortisone : IM 40 mg, 8h.1/2
40 mg, 2h.
avant le début de l'examen (on donne la même dose de glucose per os).

		glycémie	Insulinémie
temps	0	0,92 g/l	témoin 38 µu/ml
"	10 mn	1,10 g/l	
"	30 mn	1,27 g/l	200 µu/ml
"	60 mn	1,04 g/l	310 µu/ml
"	90 mn	0,91 g/l	116 µu/ml
"	120 mn	1 g/l	114 µu/ml
"	180 mn	0,62 g/l	
"	240 mn	0,90 g/l	

L'élévation du taux de l'insuline est très importante et témoigne d'une bonne réponse du pancréas.

- le test au tolbutamide :

		microglycémie	dosage de l'insuline plasmatique
temps	0	0,74 g/l	36 µu/ml
"	2 mn	0,53 g/l	72 µu/ml
"	5 mn	0,68 g/l	64 µu/ml
"	10 mn	0,61 g/l	58 µu/ml
"	20 mn	0,52 g/l	56 µu/ml
"	30 mn	0,46 g/l	60 µu/ml
"	45 mn	0,38 g/l	80 µu/ml
"	60 mn	0,42 g/l	49 µu/ml
"	90 mn	0,50 g/l	34 µu/ml
"	120 mn	0,59 g/l	54 µu/ml
"	150 mn	0,61 g/l	120 µu/ml

Ce test peut-être considéré comme normal.

- Test d'hypersensibilité à l'insuline, avec injection I.V. de 5/100 d'unité par kg (soit 1,5 u. d'insuline).

		glycémie	dosage du cortisol plasmatique
temps	0	0,86 g/l	8,9 µg/l 100 ml
"	10 mn	0,73 g/l	4,9 µg/l "
"	20 mn	0,50 g/l	5,2 µg/l "
"	30 mn	0,45 g/l	
"	40 mn	0,50 g/l	14,8 µg/l "
"	50 mn	0,65 g/l	16 µg/l "

glycémie		dosage du cortisol plasmatique
temps 60 mn	0,75 g/l	
" 80 mn		15,6 µg/l 100 ml.

Sensibilité nette à l'insuline.

L'élévation du taux du cortisol témoigne du bon fonctionnement de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien en réponse à l'hypoglycémie.

- Test à la métopyrone :

Diurèse	420 ml.	Diurèse	480 ml.	Diurèse	400 ml.
17 CS	1,1mg/24 h.	17 CS	3mg/24h.	17 CS	3,4 mg/24h.
17 OH	0,85 "	17 OH	3,8 "	17 OH	5,3 "
H_4 S	0,17 "	H_4 S	0,7 "	H_4 S	1,2 "
cortisol	9,6µg/24h.	cortisol	14µg/24h.	cortisol	30,6µg/24h.

Réponse dissociée :

. élévation correcte de 17 CS par rapport au taux de base (x5).

. élévation insuffisante du composé tétrahydrogéné sous stimulation.

* Etude des dermatoglyphes :

les plis sont normaux à droite et à gauche; il n'y a pas d'anomalie grossière.

* Electromyogramme :

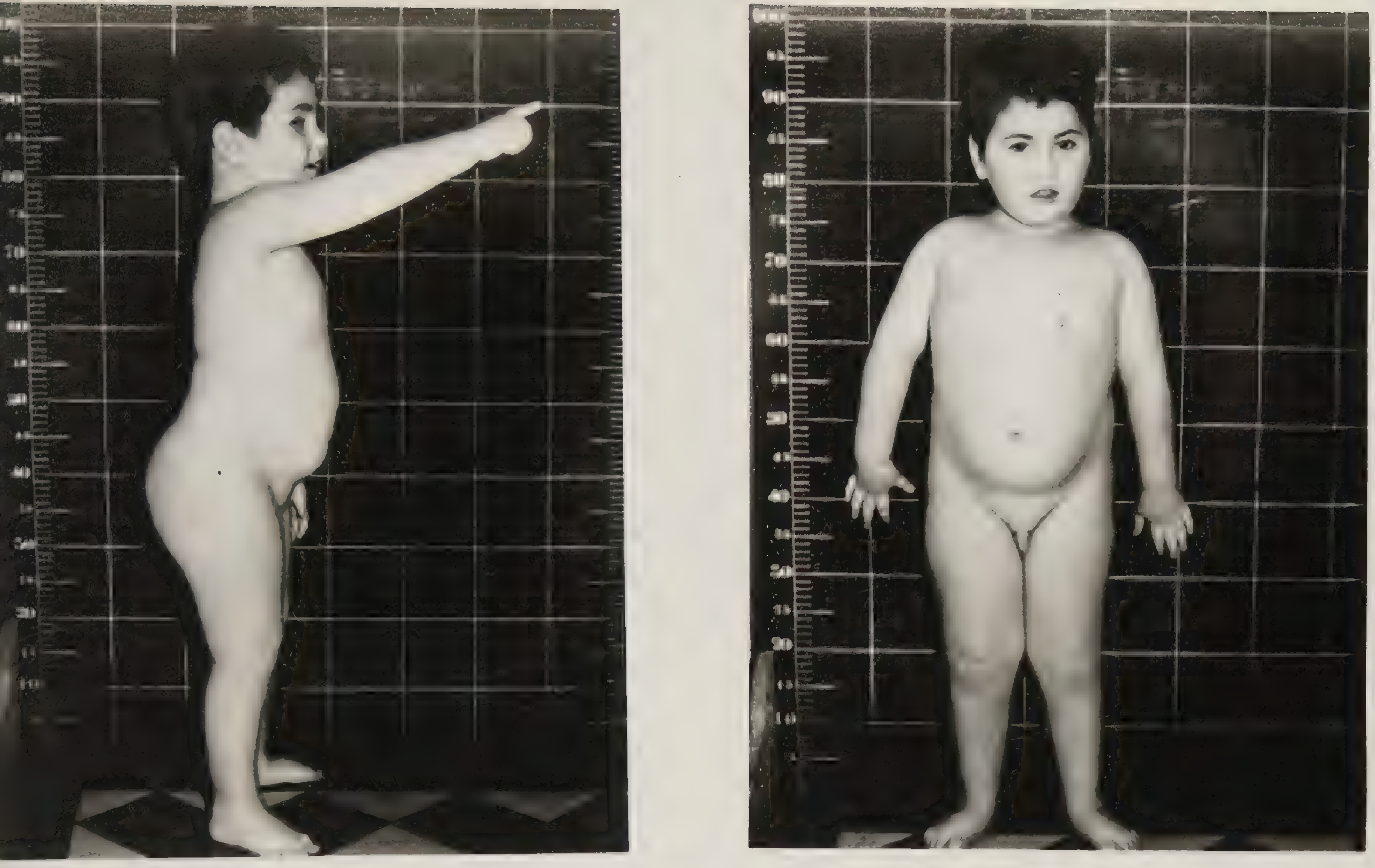
enregistrement difficile à obtenir, compte tenu du niveau intellectuel du sujet, mais les tracés obtenus paraissent devoir être interprétés comme normaux.

* L'âge osseux :

est de 7 ans.

* Du point de vue psychologique :

enfant sociable qui paraît d'une immaturité globale plus que d'une déficience intellectuelle. Il existe un gros déficit moteur et d'énormes difficultés d'expression verbale, gestuelle et graphique. Sa personnalité est fragile, infantile, dépendante de l'adulte. Son quotient intellectuel est aux environs de 78 (au Terman Merrill). Il est actuellement dans un centre I.M.C., où il suit une rééducation orthophonique et kinésithérapique.



Roger 3 ans 1/2

Obésité, Hyperlordose, Genu Valgum

Roger 8 ans

Amélioration du Genu Valgum

Acromicrie - Mains petites
doigts effilés

Cryptorchidie et hypoplasie Scrotale

II.- T A B L E A U X

Nous avons résumé, selon les auteurs, et par ordre chronologique les observations que nous avons pu recueillir et avons essayé de faire figurer sur ces tableaux les éléments essentiels retrouvés dans ce syndrome.

AUTEURS	Observation n°	Sexe	Consanguinité	atteinte familiale Diabète-obésité Cas semblable	Adynamie anténatale	Terme (semaines)	Poids de naissance	Hypotonie néonatale	Age de marche (mois)	Quotient intellectuel	Hyperphagie	Obésité Age de début	Hypoplasie O.G.E.	Cryptorchidie +Unila ++Bilat	Genu valgum	Anomalie coxo-fémorale	Acromicrie	Anomalie vertébrale	Strabisme	Dents: Hypoplasie de l'émail	Dents: Caries	Troubles de la régulation glycémique	Diabète Age de début	Retard Statural	Retard âge osseux	convulsions	Anomalie Chromosomique	Signes dysmorphiques: Yeux obliques	Signes dysmorphiques: Micrognathisme	Signes dysmorphiques: lèvre supér. triangulaire	Signes dysmorphiques: Palais ogival	Signes dysmorphiques: anomalies des oreilles	Signes dysmorphiques: Brachy-Dolicho céphalie	Comportement	Yeux & cheveux clairs	Observations particulières
	1	M			+	Généralement à terme	Inférieur à 3000 Grs	+	après 24 mois	Quotient intellectuel entre 40 et 50	+	+ 2 ans	+	++			+																	Doux et joyeux		
	2	M			+			+			+	+ 2 ans	+	++			+						+ 12 ans													
	3	M			+			+			+	+ 2 ans	+	++			+																			
	4	M			+			+			+	+ 2 ans	+	++			+																			
WILLI	5	M			+			+			+	+ 2 ans	+	++			+						+ 17 ans													
PRADER	6	F			+			+			+	+ 2 ans	+	///			+																			
	7	F			+			+			+	+ 2 ans	+	///			+																			
LABHARDT	8	F			+			+			+	+ 2 ans	+	///			+																			
FANCONI	9	F			+			+			+	+ 2 ans	+	///			+																			
1956 &	10	M			+			+			+	+ 2 ans	+				+																			
1961	11	M			+			+			+	+ 2 ans	+				+					Etat pré-diabétique 15 ans														
	12	M			+			+			+	+ 2 ans	+				+																			
(observa-tions non	13	F			+			+			+	+ 2 ans	+	///			+																			
détaillées)	14	F			+			+			+	+ 2 ans	+	///			+																			
JENAB 1959	15	M				à	2400	+	36		+	+ 4 ans	+	-					+					+	+	+2½ ans								Stupide & apathique		décédé à 6ans ½
DUNN 1961	16	M	-	-		+1½	2890	+		80	-	-2½ ans	+	++		Luxation		-	+	+					+		Trisomie G.	+	+			+	+			
ZELLWEGER 1962	17	M	-	-			2900	+	30		+	+ 3 ans	+	++											+				+	+	+					
BUHLER 1963	18	M								50		+	+	++					+					+			Trans. loca. 13-15									
	19	M	-			à	2160	+		60		+ 4 ans		++	+		+				+	+	+15 ans	+	-										+	
	20	M	-			+6	3120	+		50		+ 6 ans		++								-10 ans		+	+										+	
	21	M	-			à	3210	+		40		+		++	+				+			+9½ ans		+											+	
ÈVANS 1964	22	M	-	obésité		à	3120	+ -		45		+ 4 ans		++	+			Lordose				+ après cortisone		++										Joyeux et amicaux	+	
	23	M	-			+3	3510	+		80		+ 1 an		++	+							+6½ ans		-											+	
	24	M	-	obésité			2400	+		55		+ 2ans		++	+							+3½ ans		+	+										+	
	25	M	-			à	2640	+		75		+ 3 ans		++	+				+			-			+	+2ans									+	
	26	M	-			à	3060			85		+2½ ans		++	+							+			+										+	
VILLARES 1964	27	M	-	obésité	+	à	3200 ?	+	Pas à [illegible] ans	80	-	+ depuis la naissance	+	++		Coxa valga bilat.								-	+									aimable charmant		EMG: atteinte neurogène Biopsie muscul. anormale

AUTEURS	Observation N°	Sexe	Consanguinité	Atteinte familiale Diabète - Obésité Cas semblable	Adynamie anténatale	Terme (semaines)	Poids de naissance	Hypotonie néonatale	Age de marche (mois)	Quotient intellectuel	Hyperphagie	Obésité Age de début	Hypoplasie O.G.E.	Cryptorchidie: +Unilat. ++Bilat.	Genu valgum	Anomalie coxo-fémorale	Acromicrie	Anomalie Vertébrale	Strabisme	Dents: Hypoplasie émail	Dents: caries	Troubles de la régulation glycémique	Diabète âge de début	Retard statural	Retard âge osseux	convulsions	anomalie chromosomique	Signes Dysmorphiques: Yeux obliques	Micrognathisme	Lèvre sup. triang	Palais ogival	Anomalies oreil.	brachy-dolicho céphalie	Comportement	Yeux et cheveux clairs	Observations particulières
FORSSMAN 1964	28	M	-	-		+ 4	2850	+	9ans	20		+	+	++			+	-			+	+pre-diabète 10 ans							+		+	+				
LARBRE 1965	29	M	-	-	+	- 2	3000	+	36	35		pas net à 3½ ans	+	+			+			+			+ 26mois	-	-											
ROGET 1965	30	M	-	Obésité	+	- 4	1500	+	5ans	44	+	+ 5 ans	+	++	+	-	+	Scoliose				-	-	-	-		+									Décédé à 20 ans
MURKEN 1966	31	M	-	-		à	3000	+	24	65	+	+ 1 an	+	++			+							-												Souffle systolique, Anomalie facteur antihemophilique B
FORD 1966	32	M				à		+	Pas à 36			+3 ans	+	+																						
HOOFT 1966	33	F	-	Obésité diabète	+		3200	+	24 après	+		+18mois		///			+		+	+	+	+ 2 ans						+			+					
	34	F	-	épilepsie diabète	-	à	3350	+	36	+		+ 1 an		///	+		+		+		+	+ 2 ans 9 mois		-												
	35	F		anomalie digitale	+	+ 3	3450	+	pas à 36	+		+2 ans 9	+	///			+		+		-	+		-												EMG. atteinte neurogène périphérique
	36	M	-	-	+	+ 4	2750	+	+	+		+ 7 mois	-	--					+		-															
1967	37	M	-	Tuberculose		+ 2	4000	+	24	52		+3 ans	+	++			-		+				+10½ ans	-										Euphorique		PEG: atrophie cort...
HOEFNAGEL 1967	38	M	-	-	+	+ 4	2970	+	24	70	-	+15 mois	+	++			+				+			+	+						+			Gentil		
	39	M	-	-	+		3170	+	30	50	+	+ 3ans	+	++							+			+										Gentil		
	40	M	-	-	+		3080	+	36	65	+	+ 2ans	+	++										+	+				+					Gentil		
	41	M	-		+	+ 1	2880	+			+ −	+ 2ans	+	++			+		+					+	+										+	
JUUL 1967	42	M		Obésité			3750		24	55	+	+ 1 an	+	++	+		+						+27 ans	-	+	+ 7 à 14ans								Amical	+	Observé à 43 ans
LAURANCE 1967	43	M					2900	+		70		+ 4 ans	+	++										+	+			+					+	Accès de méchanceté		
	44	M					2179	-	38	55		+ 4 ans	+	++				Scoliose						+	+			+					+	Gentil		
	45	M			+		2970	+	24	70		+ 2 ans	+	++			+	Scoliose	+					-	+			+					+	Gentil		
	46	M				+ 2	3129	+	33	75		+ 3 ans	+	++					+					+	-			+		+			+	Gentil		
	47	M			-		3402	±		77	-	+11 mois	+	++			+		+						-			+					+	Gentil		
	48	M	-		-		3969	±	30	45		+	+	--			+						+15ans	-	-			+					+	Gentil		
	49	F		Goitre mère			2965	+	30	38		+ 2 ans	-	///			+	Scoliose						+	-			+		+			+	Nervosité		
	50	F					3400	±		71		+18 mois	-	///										+	+			+					+			
	51	M	-			+ 2	2900	+					+	++			+								-	+		+					+			

AUTEURS	Observation n°	Sexe	Consanguinité	Atteinte familiale Diabète - Obésité Cas semblable	Adynamie anténatale	Terme (semaines)	Poids de naissance	Hypotonie néonatale	Age de marche (mois)	Quotient intellectuel	Hyperphagie	Obésité Age de début	Hypoplasie O.G.E.	Cryptorchidie: +Unilat. ++Bilat.	Genu valgum	anomalie Coxo-fémorale	Acromicrie	Anomalie Vertébrale	Dents: Strabisme	Dents: Hypoplasie émail	Dents: caries	Troubles de la régulation glycémique	Diabète Age de début	Retard statural	Retard âge osseux	convulsions	Anomalie chromosomique	Signes dysmorphiques: Yeux obliques	Micrognathisme	lèvre sup. triang.	Palais ogival	Anomalies oreilles	Brachy-dolicho céphalie	Comportement	Yeux et cheveux clairs	Observations particulières
	52	M	-	Diabète		+ 1	2700	+	pas à 5½ ans		-	- à 6½ ans	+	++				–	+	+	+			+	+	+1an à +3ans	Translocation D.E.		+				+	Crises de colère		Canal artériel
ZELLWEGER	53	M	-	mère débile		à	2700	+	30		-	- 4 ans	+	++				–			+			+	+			+	+	+				Crises de colère		
1967	54	F	-	Diabète		à	3100	+	36		+	+ 2½ ans	+	///				–		+	+			+							+		+	Crises de colère	+	
1968	55	M	-	-		à	3000	+	29	48	+	+ 20 mois	+	++				–		+	+				+						+		+	Crises de colère	+	Nécropsie Pneumonie
	56	F	+	Diabète		à	3150		24	32	+	+ 2 ans	-	///		Ostéo-chrondite	+	-				+ Prédiabète 10 ans	+ 11 ans	+	+	+2 et 3 ans								Apathie		
	57	F	-	cousins {débiles		+ 2	2590	+	24	70		+ 2 ans	-	///	+			-			+			+		+2 J à 30mois										
	58	F	-	Frère et	+	à	4000	+	36	88		+ dès la naissance	-	///	+		+	-						+		+2 à 9 J								Doux		
	59	M	-	soeur	+	+ 3	4270	+		80		+ 6mois	+	++			+	-			+			+												
GABILAN	60	M	-	Obésité Diabète	+	à	4400	+	30	60	+	+ 2 ans	-	—	+	Coxa-valga	+	-																Doux Euphorique		
et	61	F	-	Obésité		à	3000	+	36	50		+ 6 ans 9 mois	-	///	+	Coxa-Valga	+	Scoliose			+			+		+		+	+							
ROYER	62	F	-		+	à	2300	+	40	50		+ 3½ ans	-	///	+	Luxation	+	-						+				+						Doux Euphorique		
1968	63	F	-	Diabète		à	2600	+	30	70		+22 mois	-	///	+	sub-Luxation	+	Lordose			+			+		+								Doux tranquille		
	64	M	-			+ 2	3150	+	36	65		+30 mois	+	++	+	luxation	+	Scoliose	+		+			+			Grand Y									
	65	F	-	Obésité	+	à		+	36	50		+10 mois	-	///	+	coxa-valga	+	Scoliose	+	+	+			+		+à 9 mois										
	66	M	-	Diabète	+	à	3400	+	22	60		+15 mois	+	+		sub-Luxation Coxavalga	+	-		+	+			-				+								
LANDWIRTH 1968	67	M			+	à	2300	+	24	80	+	+ 2 ans	+	++			+	-					+17ans	+		+								Crises de colère	+	
ONTE 1968	68	F			+							+20 mois					+	-	+										+							
ONNENS 1968	69	M					3900	+		67	+	+	+	++	+		+	-		+									+	+						
BALLIN 1970	70	F		Obésité Diabète		à	3200	+		50	+	+ 1 an	-	///	+			-	+		+		+7ans	avance 3 DS	-			Visage dysmorphique						Renfermé Hostile	+	Diabète inhabituel pour ce syndrome
	71	M		Obésité		à	2700	+	22		+	+ 3 ans	+	++	+			-			+													Doux souriant		
BEAUDOING 1972	72	M	-	-		à	2750	+	38	70		+ 2 ans	+	++	+	Coxa-Valga	+	Lordose		+	+	+		-	-			+				+	+	Doux souriant		

DEUXIEME PARTIE

ANALYSE DES DIFFERENTS SYMPTOMES

Il apparaît nécessaire d'apporter quelques détails sur les différents symptômes figurant sur ces tableaux.

Nous allons les aborder de façon à peu près chronologique, mais la classification reste arbitraire, l'ordre de survenue des symptômes étant susceptible de variation.

CHAPITRE I : Les circonstances périnatales.

CHAPITRE II : L'hypotonie.

CHAPITRE III : L'obésité et l'hyperphagie.

CHAPITRE IV : La débilité mentale et le comportement.

CHAPITRE V : L'hypogonadisme et l'hypogénitalisme.

CHAPITRE VI : Les troubles de la régulation glycémique.

CHAPITRE VII : Les particularités morphologiques.

CHAPITRE VIII : Les examens paracliniques.

I.- LES CIRCONSTANCES PERINATALES

Dans les antécédents familiaux des ascendants et collatéraux, on retrouve le plus fréquemment un diabète (dans environ 20 % des cas),
puis l'obésité (dans " 15 % " ").

Parfois on retrouve une notion de débilité mentale chez la mère (47), ou chez des cousins (16).

Quelquefois ce sont des anomalies digitales à type de syndactilie (19).

Une seule fois il y a une notion familiale, frère et soeur atteints de la même maladie (15, 16).

Une seule fois également, consanguinité des parents qui sont cousins germains (15, 16).

Pour certains auteurs : DUNN (7) (4 malades), PRADER (communication personnelle) (1 malade), HOOFT (19) (1 malade), l'âge des parents est plus élevé que la moyenne; mais ceci n'a pas été signalé dans les autres cas.

Les conditions de la grossesse sont en général bonnes.

- 2 fois seulement on a noté oedème, albuminurie (16) et glycosurie (20).
- Une maladie fébrile non précisée chez une mère au 2ème mois de grossesse (29).
- Par contre la diminution des mouvements foetaux dans les dernières semaines de la grossesse est observée dans 30 % des cas.
- Une post-maturité de 2 à 6 semaines (3 semaines en moyenne) se retrouve dans 20 % des cas.

Le poids de naissance moyen des enfants à terme est de 3 kgs, ce qui est inférieur à la moyenne habituelle. Dans les naissances après terme, le poids est souvent nettement inférieur à la normale.

Environ 30 % des accouchements sont anormaux : siège, forceps, césarienne, accouchement provoqué.

Des difficultés à la naissance sont souvent notées : le cri est retardé, l'enfant cyanosé ou asphyxique et son état peut nécessiter une réanimation.

Les anomalies du comportement de la période néonatale sont constantes. Elles comprennent, outre l'adynamie et l'hypotonie que nous étudierons plus loin, des troubles assez fréquents de la thermorégulation : avec souvent tendance à l'hypothermie (47), mais parfois au contraire hyperthermie (40, 46, 47).

La respiration peut être perturbée avec un rythme périodique (7,16). On peut assister également à des convulsions pendant les premiers jours (16). Ces troubles motivement généralement une hospitalisation dès cette période.

Quant au sexe, cette affection ne concerne pas exclusivement les garçons mais on note une nette prédominance masculine :

70 % de garçons,

30 % de filles.

II.- L'HYPOTONIE

Ce symptôme est le premier en date puisqu'il peut s'observer dans la période anténatale.

Dans de nombreux cas, l'interrogatoire de la mère permet de révéler la faiblesse ou l'absence des mouvements foetaux intra-utérins, surtout dans les dernières semaines de la grossesse.

Ce symptôme n'est retrouvé formellement que dans 17 observations (cf. tableaux), mais on peut penser que, dans plusieurs cas, l'interrogatoire n'a pas été orienté dans ce sens et que le symptôme a pu rester méconnu.

PRADER, dans des communications personnelles a insisté avec force sur la valeur diagnostique de cette période d'adynamie anténatale.

L'adynamie et l'hypotonie restent au premier plan du tableau clinique durant la période néonatale et les premiers mois de la vie.

Elle est extrême dans 80 % des cas.

Elle ne manque que dans l'observation d'un malade de B.M. LAURANCE (29).

Dès la naissance, le tonus musculaire est uniformément diminué :

- à la mobilisation passive, les membres sont hypotoniques;
- les réflexes archaïques sont difficiles ou impossibles à obtenir;
- les réflexes ostéo-tendineux faibles ou abolis transitoirement.

L'hypotonie se traduit par :

- une mobilité spontanée réduite, voire même absente;
- des difficultés alimentaires importantes causées par une succion et une déglutition défectueuses (impossibilité de prendre le sein, difficulté et longueur de la têtée au biberon; souvent nécessité de gavage pendant les premières semaines ou les premiers mois);
- des difficultés respiratoires transitoires parfois;
- une faiblesse du cri.

Cette hypotonie majeure ne s'accompagne apparemment pas d'amyotrophie, mais H.G. DUNN (7) signale qu'elle est souvent associée à une hypoplasie musculaire et à une hyperlaxité ligamentaire.

Les examens paracliniques mis en oeuvre ne permettent pas d'en expliquer la cause :

1°.- L'électromyogramme, difficile à réaliser chez le jeune nourrisson, s'avère inutile à cet âge. Quand l'enfant grandit, les résultats en sont le plus souvent normaux. Cependant HOOFT (19) et S. VILLARES (42) ont signalé chacun un cas en faveur d'une atteinte neurogène périphérique, ce qui indiquerait alors une atteinte de la corne antérieure.

2°.- Les taux sanguins des enzymes musculaires (L.D.H., C.P.K., Aldolase), ainsi que la conduction des nerfs périphériques se sont révélés normaux dans les observations où ils furent pratiqués.

3°.- La biopsie musculaire est un examen plus sûr chez l'enfant, mais ne permet aucune conclusion pathogénique puisqu'elle se révèle le plus souvent normale. De plus, elle a peu de valeur chez le jeune nourrisson et doit être différée. Dans de rares exceptions on a pu trouver des résultats anormaux : LAURANCE (29) chez un de ses malades trouve des signes de dysplasie des motoneurones périphériques, et le sujet de VILLARES (42) présente à la biopsie musculaire des aspects pathologiques : fibres musculaires de différentes grosseurs, les unes sont normales, les autres sont atrophiques, ayant perdu leur striation. Le tissu adipeux interstitiel est hypertrophié.

L'évolution des signes neuromusculaires est évocatrices : on assiste à une amélioration progressive pendant les premiers mois. Les difficultés alimentaires s'atténuent en 2 à 3 mois en moyenne mais le tonus musculaire reste insuffisant beaucoup plus longtemps, ne s'améliorant qu'au cours de la 1ère ou 2ème année. La station assise est souvent impossible avant la fin de la 1ère année et les premiers pas ne se font qu'après 2 ans.

L'hypotonie musculaire et l'hyperlaxité ligamentaire peuvent être responsables des altérations ostéo-articulaires fréquemment rencontrées :

- hyperlordose,
- coxa-valga,
- genu valgum,
- pieds plats valgus,

(notées également dans d'autres affections avec hypotonie).

Ultérieurement, l'examen neurologique peut être tout à fait normal, mais il met le plus souvent en évidence une hypotonie musculaire modérée.

III.- L'OBESITE et l'HYPERPHAGIE

L'obésité est aussi un élément presque constant de ce syndrome. Mais il est quelques observations présentant, par ailleurs, tous les symptômes de WILLI-PRADER, sauf d'obésité.

ZELLWEGER (40) présente 2 cas de forme fruste (enfants de 6 ans 1/2 et 4 ans), où l'obésité n'est pas encore apparue,

DUNN (7) présente un enfant de 2 ans 1/2 ayant un poids et une taille normaux pour l'âge.

Cependant, ces malades n'ont peut-être pas été observés suffisamment longtemps et il est possible que l'obésité apparaisse plus tardivement.

En règle générale, quand l'hypotonie s'atténue, on voit apparaître l'obésité : cela se situe dans le courant de la 2ème ou 3ème année.

- Le plus souvent, elle est déjà nette à la fin de la 2ème année et ne fait que s'accentuer par la suite (sauf dans les cas où l'enfant peut suivre un régime hypocalorique pendant plusieurs années : EVANS (10).

- Elle est toujours notée à 5 ans, sauf chez un malade d'EVANS où on ne la trouve qu'à partir de 6 ans.

On peut chiffrer, en moyenne, l'excès pondéral, comme étant :

. nul à l'âge de 1 an (le poids est même souvent inférieur à la normale);

. entre 1 et 4 déviations standard dès l'âge de 2 ans,

. puis entre 3 et 4 déviations standard (ou plus) après 10 ans.

- L'obésité est le plus souvent énorme, le poids dépassant parfois de 100 % et plus la normale dès l'âge de 13 ans (obs. personnelle n° 1). Les vergetures ne sont pas constantes.

L'obésité est diffuse mais accentuée au niveau du tronc, donnant une pseudogynécomastie et un abdomen en besace. Les fesses et les hanches sont le siège préférentiel de l'obésité lorsque celle-ci reste modérée.

Typiquement, elle respecte les extrémités, c'est-à-dire les mains et les pieds, s'arrêtant en bourrelets graisseux au niveau des chevilles et

des poignets. Le dos des mains et des pieds peut être garni de coussinets graisseux, mais les doigts sont toujours respectés; ils sont effilés (base large, extrémité fine) et courts, constituant l'acromicrie.

Le plus souvent l'obésité s'explique par une modification de l'appétit, mais l'hyperphagie n'est pas constante.

Ces enfants semblent avoir un dérèglement du centre de la satiété; ils mangent tant qu'on leur propose de la nourriture sans être jamais rassasiés.

La qualité gustative de la nourriture compte peu; seule la quantité importe et ces malades mangeraient n'importe quoi. Certains sont sans cesse en quête de nourriture et tout ce qui tombe à leur portée est bon à manger : épluchures, déchets, aliments pour le bétail, produits surgelés....

La régulation de la soif n'est pas modifiée.

Les tentatives de réduction de poids par régime hypocalorique sont souvent décevantes, l'effet étant peu marqué et souvent très fugace; JUUL (23). Les modérateurs de l'appétit ne sont pas d'un grand secours (LAURANCE, 29). Cependant quelques cas ont donné des résultats satisfaisants, l'activité physique de l'enfant se trouvant améliorée par la perte de poids. (ROYER (16) : chez 2 malades, perte de poids de 8 à 12 kgs en 3 à 5 mois).

Le régime hypocalorique est toujours bien supporté et les épreuves de jeûne prolongé n'entraînent aucun malaise particulier (HOEFNAGEL, 18).

- L'origine de cette obésité, avec ou sans hyperphagie, est mal élucidée. Il semble exister un désordre du mécanisme régulateur de l'appétit : le petit nourrisson est souvent anorexique, puis l'appétit apparaît et l'enfant bascule dans l'excès contraire.

HOEFNAGEL (18) et HOOFT (19) suggèrent des troubles hypothalamiques en se référant aux travaux de HAMILTON, 1963 et HANSBERGEN, 1964, et MAYER 1966, qui ont démontré un comportement identique chez des animaux de laboratoire : des lésions destructrices du noyau hypothalamique ventro-médian provoquent une hyperphagie, une obésité, suivies à 6 semaines d'intervalle, environ, d'une hyperglycémie et d'une glycosurie.

Cependant, dans les quelques cas où une nécropsie a pu être pratiquée, aucune atteinte n'a été mise en évidence (JENAB, 21), (ZELLWEGER, 47).

IV.- LA DEBILITE MENTALE ET LE COMPORTEMENT

Le retard mental est constant dans ce syndrome.

- Un petit nombre d'enfants a un quotient intellectuel à la limite de la normale et peut suivre une éducation comparable à celle des enfants sains.

- La grande majorité a un quotient intellectuel entre 50 et 80. Ces sujets peuvent alors se débrouiller seuls, sont propres, suivant une éducation dans des centres spécialisés.

- Rarement la débilité est profonde, le quotient intellectuel se situant entre 20 et 40.

L'évaluation de ce quotient est effectuée par des méthodes diverses, selon les auteurs.

Chez plusieurs patients, on a noté une amélioration du quotient intellectuel à 2 examens successifs, (MURKEN, 33); (LAURANCE, 29);(EVANS, 10). Par contre, chez le malade de DUPONT (23), le quotient baisse progressivement : 71 à 9 ans; 58 à 16 ans; 55 à 30 ans.

Le retard mental comporte principalement :

- Un retard d'acquisition de la parole, (dans le meilleur des cas, premiers mots à 15 mois : ROYER (16)),le plus souvent, entre 2 et 6 ans, (HOOFT, 19).

- Le vocabulaire est très limité, l'articulation défectueuse.

- Quelques patients n'ont même jamais parlé; (PRADER, communication personnelle, 1965; FORSSMAN (12)).

Notre petit malade, Roger M... a des difficultés phoniques considérables, et, à 8 ans, son vocabulaire se limite à quelques onomatomées. Il compense ce déficit par un langage gestuel peu riche, mais qui lui permet de communiquer.

Le déficit moteur est, en général, très important, et semble dominer le retard intellectuel.

Ces enfants sont d'un naturel affectueux et joyeux; ils ont un charme naïf.

Leur comportement amical et coopératif en fait, souvent, les "chouchou" des personnes qui s'en occupent.

Leur physionomie est souvent un peu niaise et béate, parfois inexpressive.

Cependant, sur ce fond habituellement doux, euphorique et tranquille, plusieurs enfants présentent de violentes crises de colère, au cours desquelles ils crient, se jettent à terre et font preuve de méchanceté vis-à-vis d'enfants plus jeunes, ou d'animaux.

Ils éprouvent de la difficulté à communiquer avec ceux qui les entourent, ce qui peut les rendre violents et agressifs.

Certains enfants sont incapables de contrôler leurs sentiments; il en résulte des réactions excessives, tantôt de joie exubérante, tantôt d'obstination, avec crises de rage.

V.- L'HYPOGONADISME et l'HYPOGENITALISME

A/- CHEZ LES FILLES

Les organes génitaux externes ne présentent aucune particularité, et l'on conçoit que le diagnostic soit ainsi plus difficile à porter. EVANS (10) avait même pensé que ce syndrome n'existait pas chez les filles. Cependant, ROYER (16) et LAURANCE (29) en ont décrit des observations indiscutables.

Dans le petit nombre de cas qui a été étudié jusqu'à la puberté, on constate qu'elle apparaît bien, quoique parfois avec retard. Les seins se développent, de même que la pilosité. Les règles peuvent être irrégulières (LAURANCE (29), JOHNSEN (22)). Une malade de LAURANCE (29) a été réglée à 15 ans, et depuis, présente une aménorrhée.

On ne connaît aucun cas de maternité.

B/- CHEZ LES GARCONS

L'aspect des organes génitaux externes est beaucoup plus caractéristique.

- La verge peut être normale, mais elle est souvent de petite taille.
- Le scrotum est aplasique ou hypoplasique, le plus souvent de façon globale.
- Il y a une cryptorchidie bilatérale dans la très grande majorité des cas (90 % des cas).

Quand les testicules sont palpables, ou à l'intervention, on constate que leur volume est inférieur à la normale.

Chez un malade de LAURANCE (29), les testicules ne sont pas trouvés à la laparatomie. La biopsie a été rarement pratiquée (6 fois), mais elle ne montre jamais d'anomalie majeure par rapport aux témoins du même âge. Seul, BULHER (4) trouve une absence complète de cellules de LEYDIG, des tubules petits et étroits, avec très peu de spermatogonies; mais ces lésions ne sont pas spécifiques et peuvent être expliquées par la cryptorchidie.

La puberté est toujours retardée, et n'est jamais complète. Les caractères sexuels secondaires sont peu développés (un seul patient a une voix masculine). La pilosité peut être de type féminin (obs. personnelle n° 1).

Les dosages hormonaux ne montrent pas des résultats constants chez tous ces malades.

Les F.S.H. sont en général bas : (LANDWIRTH, 26; PRADER, 36; LARBRE, 27; JONHSEN, 22).

parfois augmentés : (PRADER, 36).

Les gonadotrophines urinaires sont : élevées dans quelques cas, (PRADER, 36; JUUL, 23).

: normales ou abaissées, le plus souvent (LAURANCE, 29; GABILAN, 16; HOEFNAGEL, 18; HOOFT, 19; MURKEN,33).

Les 17 céto et les 17 OH sont généralement normaux.

VI.- LES TROUBLES DE LA REGULATION GLYCEMIQUE

Plusieurs types de troubles concernant la régulation glycémique peuvent se rencontrer.

1°/- Les plus fréquents sont les perturbations des tests de surcharge en glucose.

2°/- Ces perturbations sont parfois suivies par l'apparition d'un véritable diabète.

3°/- Exceptionnellement, on a pu rencontrer une hypersensibilité à l'insuline.

I.- EPREUVES ANORMALES DE SURCHARGE EN GLUCOSE

On peut observer une hyperglycémie excessive par son taux et par sa durée, lors de l'épreuve de surcharge en glucose. C'est le cas de plusieurs malades de PRADER (37), de GABILAN et ROYER (16), d'EVANS (10) et de LAURANCE (29).

Ces résultats sont interprétés comme des états pré-diabétiques.

Deux fois on a vu s'installer, 8 à 12 mois après, un véritable diabète sucré. (Dans les autres cas, on ne connaît malheureusement pas l'évolution).

Des auteurs comme FORSSMAN (12), EVANS (10), et LAURANCE (29) ont pratiqué ces épreuves après injection d'hydrocortisone I M (50 mg.) ou de prednisone I M (10 mg.), 8 h. 1/2 et 2 h. avant le test. (Ces doses sont fixes quel que soit le poids du sujet pourvu qu'il reste inférieur à 72 kgs. Elles ont pour but de sensibiliser le test au glucose par leur effet hyperglycémiant).

Cinq fois on constate ainsi une réponse pathologique, alors que la courbe d'hyperglycémie provoquée simple, était normale.

Pour FORSSMAN (12), si l'on suit les critères de CONN et FAJANS (5), cette courbe élevée et retardée est une importante indication d'état prédiabétique.

Cela prouve que, bien que le sujet maintienne un métabolisme normal des hydrates de carbone, le pouvoir des cellules β pour répondre à une stimulation supplémentaire est limité.

II.- LE DIABETE

A/- L'âge de survenue est variable.

Une fois le diabète fut très précoce : le petit malade de LARBRE (27) a été atteint dès l'âge de 26 mois.

Mais dans la grande majorité des cas, la survenue se fait vers l'adolescence : entre 10 et 17 ans. Une fois à 27 ans seulement (23).

B/- Dans les observations nous avons pu relever 10 cas de diabète.

— Parmi les 5 malades observés par PRADER (36) au-delà de l'âge de 12 ans, 2 ont présenté un diabète sucré.

— GABILAN (15) a observé une fillette qui :

. à 4 ans avait un métabolisme glucidique normal,

. à 10 ans une hyperglycémie provoquée, de type prédiabétique,

. à 11 ans, un diabète avec - polydipsie
- glycosurie, 26 g/24 heures
- glycémie ,2,95 g/litre

la taille est alors de 129 cm,
le poids de 50 kgs,
le diabète est traité par régime hypocalorique (850 cal.) et tolbutamide (1 g. par jour).
Les résultats sont satisfaisants, après 5 jours de traitement.

. à 14 ans, le diabète a disparu, l'enfant va bien sans traitement.

— Le malade de JUUL (23) a débuté son diabète à 27 ans. Il a été traité par l'insuline pendant 9 ans. Puis il a commencé à faire des épisodes d'hypoglycémie et la dose a été diminuée.

Cinq ans plus tard, on a instauré un régime hypocalorique qui a permis a lui seul, le maintien de la glycémie entre 0,80 et 1,50 g/l, sans glycosurie et sans cétose. Deux ans plus tard le sujet allait bien et ne pesait que 89 kgs.

— Le malade de HOOFT (20) présente brusquement à l'âge de 10 ans une chute de poids avec glycosurie sans acétonurie.

Il pèse 66,5 kgs pour une taille de 151 cm.

La glycosurie varie entre 68 et 131 g/24 heures.

L'hyperglycémie est stable avec un maximum à 3,7 g/1.

Il est à 30 unités d'insuline par jour sans restriction alimentaire. La glycosurie tombe aux environs de 25 g/24 heures. Puis, comme la prise de poids est de 20 kgs en 7,1/2 mois, l'insuline est remplacée progressivement par un régime amaigrissant (850 cal.). En 13 jours on peut la supprimer totalement. La glycosurie disparaît. Il n'est pas nécessaire d'ajouter un hypoglycémiant oral.

Le test à la tolbutamide I.V. est normal, ce qui correspond au tracé du diabète adulte non insulinodépendant, mais qui est sans rapport avec la forme infantile du diabète.

— Le diabétique décrit par EVANS (10) présente, 8 mois après une hyperglycémie provoquée de type paradiabétique une installation brutale de polydipsie, polyurie.

Il a 15 ans, pèse 65 kgs, mesure 145 cm.

Il est traité par 20 unités d'insuline 2 fois par jour et un régime comportant 150 g. d'hydrates de carbone.

A 16 ans, il est mis à un régime de 500 cal./jour, son poids diminue lentement, l'insuline est arrêtée. Il est revu à 17 ans et à 21 ans, il n'est plus obèse ni diabétique mais suit toujours un régime.

— La malade de LAURANCE (29) est hospitalisée à l'âge de 15 ans pour diabète. Son poids est de 72 kgs, sa taille de 149 cm.

Son diabète répond à la chlorpropamide mais est contrôlé par 40 unités d'insuline zinc.

On n'a pas connaissance de l'évolution de ce diabète.

— Le diabétique de LARBRE (27) est dépisté à 26 mois, à l'occasion d'une polydipsie, polyurie.

Il est facilement équilibré par 10 à 15 unités d'insuline sous régime libre, il n'y a pas d'accident d'acidose.

A 3,1/2 ans il est tenté de substituer la tolbutamide à l'insuline, mais sans résultat puisque 4 comprimés par jour ne permettent qu'une légère diminution des doses d'insuline.

— Le sujet décrit par LANDWIRTH (26) avait à 16 ans des épreuves normales en ce qui concerne l'exploration glycémique :

glycémie : normale,

hyperglycémie provoquée : normale,

insulinémie : normale.

A 17 ans, il a présenté une polyurie, une polydipsie et une perte de poids.

On a alors une glycosurie, une acétonurie avec une glycémie à 3,30g/l.

L'acidocétose répond rapidement à l'injection I.V. d'insuline et à la réhydratation. Il faut 100 u./j. au début. Pendant les 8 semaines suivantes, les besoins diminuent rapidement. Elle est même temporairement suspendue pendant 10 jours, le sujet étant aglycosurique.

Le traitement a ensuite été maintenu à 15 unités par jour.

— Dans une publication récente BATTIN et coll. (3) démontre dans son observation un diabète tout à fait inhabituel pour un syndrome de PRADER, mais au contraire conforme au diabète insulinoprive de l'enfant.

Pascale est hospitalisée à 7 ans pour glycosurie (10 à 40 g/24h.) polyurie (1000 à 1500 ml.). Ce diabète est non acidocétosique, le cycle glycémique met en évidence une hyperglycémie stable. L'insulinémie à jeun est à 12 µ u./ml. Ce diabète floride est traité par un régime restrictif et par la tolbutamide. Le poids passe de 33 kgs à 25 kgs en 7 mois, l'acétonurie apparaît et devient de plus en plus fréquente, l'insulinémie montre cette fois une courbe plate à 4 µ u., non modifiée par l'élévation de la glycémie.

Pendant les 3 mois suivants, le régime n'est plus suivi mais l'amaigrissement devient inquiétant (23 kgs) avec oedèmes de dénutrition, la polyurie 2 à 3 l/24h., l'acétonurie est permanente.

Le tolbutamide est remplacé par l'insuline, il faut 3 injections d'insuline ordinaire par jour puis 30 à 45 unités d'insuline novolente pour réduire ce diabète sévère et redonner 5 kgs à cette enfant devenue cachectique.

A la suite de ces observations on note que ce diabète est le plus souvent d'un caractère particulier pour un diabète de l'enfant (mis à part le cas décrit par BATTIN).

Il a plutôt le caractère du diabète gras de l'adulte :

- pas d'amaigrissement,
- pas d'acidose,
- grande stabilité,
- réponse favorable au régime et au tolbutamide (sauf pour le malade de LARBRE).
- l'insulinothérapie quand elle est pratiquée, est efficace à dose faible, (cependant PRADER parle de résistance à l'insuline).
- possibilité d'arrêt des injections au bout d'un certain délai.

Dans 3 cas, (15, 20, 10), en effet, tout traitement, excepté le régime, a pu être suspendu dans un délai de 8 mois à 4 ans après la découverte du diabète. Dans le cas du malade de JUUL (23), le traitement a été fait pendant 15 ans.

C/- L'évolution lointaine de ce diabète est encore mal connue. On sait qu'un malade de PRADER est décédé des complications vasculaires de son diabète à l'âge de 28 ans.

Le malade de JUUL a une mauvaise circulation périphérique et a fait une menace de gangrène.

Il semble que si le régime peut être correctement suivi, le diabète est bien contrôlé et son évolution favorable.

D/- A l'origine de ce diabète particulier, rencontré dans ce syndrome, on peut incriminer un trouble de l'activité insulinique.

- HOOFT (20) suggère que le mécanisme est le même que pour le diabète de l'adulte de la quarantaine. En se référant à ANTONIADES, il dit que la quantité d'insuline "inactive" liée aux protéines, est beaucoup plus importante chez le diabétique obèse que chez le sujet normal. Cette insuline inactive (in vitro) sur la cellule musculaire paraît garder toute son action sur le tissu adipeux. L'hyperinsulinémie ajoutée à l'hyperglycémie favoriserait la lipidogénèse et l'obésité.

- Pour EVANS (10), l'origine serait un antagoniste de l'insuline lié à l'albumine du plasma. La conséquence serait une augmentation de la production d'insuline, ce qui favoriserait l'adiposité.

Il est tentant de suggérer que ces enfants deviennent obèses parcequ'ils sont prédiabétiques.

Cependant, l'obésité précède toujours, et parfois de plusieurs années, l'apparition des signes de prédiabète.

- HOOFT (20) se demande s'il faut rechercher le primum movens de ces troubles dans des lésions centrales, peut-être hypothalamiques.

III.- L'HYPERSENSIBILITE A L'INSULINE

C'est un trouble rare qui n'a été constaté que chez 2 malades de ROYER et chez le petit malade qui fait l'objet de notre 2ème observation.

. Chez les sujets de ROYER (16) l'injection I.M. d'insuline à la dose de 1/10 unité /kg, entraîne une chute profonde de la glycémie après 30 minutes, et une absence de remontée à la 3ème heure (déviation de - 1 D.S. par rapport à la courbe témoin). Cette hypersensibilité est correctible par l'A.C.T.H.

Ces 2 enfants sont frère et soeur.

- Chez la fille, cette réponse anormale à l'âge de 6 ans, disparaît à l'âge de 7 ans. Les épreuves d'hyperglycémie provoquée, par surcharge orale ou veineuse, ou à l'adrénaline et au glucagon, sont normales à 6 et 7 ans.

- Chez le garçon, l'épreuve n'a été pratiquée qu'à 16 mois. A 18 mois, l'épreuve d'hyperglycémie provoquée par surcharge orale, est normale, mais elle montre une réponse élevée et prolongée à 2 ans 8 mois.

L'explication de cette hypersensibilité est difficile.

Un fait clinique intéressant est, que ces malades ont présenté des crises convulsives inexpliquées, (E.E.G., métabolisme phosphocalcique normaux). Peut-être s'agissait-il de crises d'hypoglycémie?

. Dans le cas de notre observation, l'épreuve a été faite avec seulement 0,5/10 u./kg. et on a constaté une chute profonde de la glycémie à 30 mn avec une remontée au taux de base à 60 mn.

Nous pensons que le bilan biologique de ces enfants doit comporter, dans la mesure du possible, les tests visant à dépister ces troubles de la régulation glycémique : (hypoglycémie provoquée, hyperglycémie provoquée simple, et après sensibilisation par la cortisone, dosage de l'insulinémie, test au tolbutamide).

VII.- LES PARTICULARITES MORPHOLOGIQUES

I.- Le faciès de ces enfants est souvent assez typique, entraînant une ressemblance parfois frappante (LAURANCE, 29), entre les différents malades.

- Le crâne est le plus souvent : - légèrement microcéphale,
  - brachycéphale,
  - et dolichocéphale.
- Les cheveux sont blonds dans la quasi totalité des cas.
- Les yeux sont clairs (gris ou bleus). Ils sont en amandes; les paupières sont souvent bouffies, avec un épicanthus. Il y a un strabisme convergent dans 36 % des cas.
- Le front est proéminent.
- Le nez est retroussé.
- La lèvre supérieure est triangulaire.

L'examen de la cavité buccale montre :

. un micrognathisme,

. un palais ogival,

. une éruption dentaire tardive et de mauvaise qualité : hypoplasie de l'émail, responsable de caries multiples et très précoces.

. la muqueuse buccale est sèche (HOEFNAGEL, 18).

- Les anomalies des oreilles sont notées par FORSSMAN (12), ROYER (16), JUUL (23) et ZELLWEGER (47). Les oreilles ont une implantation basse, sont mal ourlées, et possèdent un pavillon de forme anormale et un conduit auditif externe étroit.

II.- Au niveau des membres :

- un signe important est réalisé par l'acromicrie, contrastant avec l'infiltration graisseuse du dos de la main et du pied (50 %).
- on peut rencontrer aussi : une mésobrachyphalangie,
  une syndactylie partielle (PRADER, 36),
  une clinodactylie.
- les os sont fins et graciles (19).

III.- Les troubles ostéo-articulaires sont très souvent cités

- L'atteinte de la colonne vertébrale se traduisant par :

    une hyperlordose

    ou une scoliose, le plus souvent sévère, nécessitant une correction orthopédique ou chirurgicale.

- L'atteinte des hanches. Ce peut être :
    . une subluxation ou une luxation uni ou bilatérale de la tête fémorale,
    . une coxa valga, une coxa erecta,
    . une ostéochondrite.

- Le genu valgum constant, dû à l'obésité et à l'hypotonie;

- Les pieds plats valgus, de même.

Parmi ces anomalies ostéo-articulaires, il faut différencier celles qui peuvent être secondaires à l'hypotnie musculaire (coxa valga ou erecta, genu valgum, pieds plats valgus, hyperlordose), et celles qui doivent être interprêtées comme des éléments constitutionnels (luxation de hanche, scoliose).

IV.- L'âge osseux est souvent en retard par rapport à l'âge chronologique (40 % des cas environ), et la taille inférieure à la normale pour l'âge (-1 à -2 D.S. en moyenne), dans 50 % des cas, ce qui accentue l'aspect obèse.

VIII.- LES EXAMENS PARACLINIQUES

On complétera cette étude par une revue des examens paracliniques pouvant présenter un intérêt dans le cadre de ce symptôme.

1.- Le caryotype.

Il a été souvent étudié chez les malades.

Les anomalies rencontrées sont un peu plus fréquentes (4 %) que dans la population en général (1 %); mais ces anomalies ne sont absolument pas spécifiques, elles ont une importance toute relative et il n'y en a pas 2 semblables.

1°)- Le malade de notre observation n° 1 présente une anomalie chromosomique acquise due aux examens radiologiques répétés.

2°)- Un malade de ROYER (16) a un caryotype comportant un grand chromosome Y. C'est une variation structurale raciale.

3°)- Une observation de BULHER (4) montre une translocation centrique de type D / D.

La fréquence de cette anomalie sous sa forme balancée, dans la population générale "normale" aussi bien que dans des syndromes cliniques variés ôte toute valeur spécifique à cette observation.

4°)- Le malade de DUNN (7) présente un chromosome surnuméraire du groupe G. Il s'agit vraisemblablement d'un Y surnuméraire, anomalie de découverte fortuite, et qui n'a certainement pas de rapport avec la maladie.

5°)- ZELLWEGER (40) signale chez un de ses malades, une translocation de type D / E dans 2 cellules sur 38, ce qui n'a pas de valeur.

On peut donc conclure que dans le syndrome de WILLI-PRADER le caryotype est normal.

II.- Les dermatoglyphes.

Seuls, LAURANCE (29) et ZELLWEGER (47) les ont étudié.

- Pour LAURANCE (29) qui a fait une petite statistique (sur 6

malades), les dermatoglyphes de ces enfants présentent certaines particularités :

. la boucle hypothénar, présente dans seulement 15 % de la population normale, se retrouverait chez 80 % de ces malades.
. l'angle A.T.D. du triradius, en moyenne égal à 45° dans la population normale, serait égal à 57° chez 30 % de ces enfants. (Dans la population mongoloïde, 80 % des sujets ont un angle A.T.D. augmenté).

- ZELLWEGER (47), chez ses 11 malades, trouve, au contraire, peu d'anomalies :

. L'angle A.T.D. est normal (45°).
. Les pulpes digitales sont normales.
. Par contre, 3 patients ont un pli palmaire transverse.

III.- Les explorations musculaires ont été envisagées précédemment, ainsi que les explorations étudiant le métabolisme glucidique.

IV.- En ce qui concerne les glandes endocrines, mis à part quelques cas où la fixation d'iode radio-actif était basse, les résultats n'apportent aucun élément positif.

V.- Du point de vue sanguin, l'anomalie du facteur antihémophilique B décrite par MURKEN (32) chez un enfant présentant des hématomes des membres inférieurs, n'a guère été retrouvée que par PRADER, dans un cas cité par ROYER (16).

VI.- Un E.E.G. a été pratiqué 44 fois. Il est normal 30 fois. Dans les autres cas, on trouve des perturbations peu significatives (ondes lentes, pointes, pointes ondes...).

La P.E.G. a été pratiquée dans plusieurs cas, mais 2 seulement se sont révélées pathologiques : montrant des dilatations bénignes du système ventriculaire (FORSSMAN (12), HOOFT (19)).

T R O I S I E M E   P A R T I E

CHAPITRE I - Nosologie.

CHAPITRE II - Etiologie.

CHAPITRE III - Traitement et pronostic.

I.- NOSOLOGIE

L'analyse que nous venons de faire montre bien que ce syndrome est une entité clinique bien définie.

L'aspect évolutif est hautement caractéristique.

Les signes s'installent selon une chronologie précise qui rend le diagnostic possible vers l'âge de deux ans; jusque là, il ne peut être que suspecté.

Trois stades successifs peuvent être envisagés.

Le 1er stade

est caractérisé par l'hypotonie (qui est la manifestation prépondérante pendant la petite enfance) et par l'hypogonadisme chez le garçon (ce qui oriente le diagnostic).

Le 2ème stade

commence vers 2 ans et comporte comme manifestations essentielles la débilité mentale, l'hyperphagie, l'obésité et l'hypogonadisme persistant.

Le 3ème stade

se situe à l'adolescence et comporte : le retard pubertaire (l'hypogonadisme se confirme chez le garçon), et l'apparition non obligatoire d'une complication bien spéciale : le diabète sucré.

Aussi, le diagnostic différentiel de chaque phase doit-il être discuté séparément.

Il peut au 1er stade être difficile.

A.- Dans la période néonatale, le plus délicat est la différenciation avec les lésions secondaires au traumatisme obstétrical (qui comme on l'a vu est assez fréquent).

B.- Dans le courant de la 1ère année :

* Le diagnostic se pose avec les maladies neuromusculaires comportant

une importante hypotonie.

Il s'agit principalement de la maladie de Werdnig-Hoffmann. Elle peut être théoriquement exclue par les examens de laboratoire appropriés (E.M.G., biopsie), qui sont en faveur d'une atrophie neurogène, mais on a vu plus haut la difficulté de leur interprétation à cet âge.

Une longue observation est parfois nécessaire pour établir le diagnostic correct, même si l'hypogonadisme chez le garçon, permet de suspecter le diagnostic.

* Très souvent, semble-t-il, l'hypothyroïdie a été une source d'erreur, d'autant plus volontiers que le test à l'iode radio-actif peut donner des résultats trompeurs. Plusieurs cas ont d'abord été traités par des extraits thyroïdiens :

Malades de ROYER (16), obs. n° 2, 6, 8.

Malade de JUUL (23).

Les extraits thyroïdiens s'avèrent inefficaces sur le comportement moteur et, dans la plupart des cas, ils induisent des troubles secondaires gênants (agitation, agressivité).

* En l'absence de notion évolutive, on peut évoquer l'hypotonie congénitale bénigne de Walton.(correspondant à la plupart des cas décrits sous le nom de myatonie d'Oppenheim).

Au stade 2, le diagnostic différentiel est simplifié.

- Il se pose principalement avec le syndrome de LAURENCE-MOON-BIELD et quelques syndromes voisins.

Le syndrome de LAURENCE-MOON-BIELD (13) associe :

obésité, débilité mentale, nanisme, hypogondisme,

comme dans le syndrome de WILLI-PRADER, mais il présente en plus :

une polydactylie et rétinite pigmentaire.

C'est une maladie héréditaire, autosomique récessive.

L'évolution peut être compliquée (exceptionnellement), par un diabète sucré.

Le caractère familial, la présence de polydactylie et de rétinite pigmentaire, l'absence d'hypotonie, différencient ces deux syndromes.

- Les cas décrits par WEISS (45) comportant surdité nerveuse, obésité, retard mental, nanisme, hypogénitalisme, s'en rapprochent.

- De même le syndrome d'ALSTRÖM associant dégénérescence rétinienne

surdité nerveuse, obésité et diabète sucré.

- La dystrophie adiposogénitale de FRÖLICH comporte hypogonadisme, obésité, petite taille, retard de l'âge osseux, mais la déficience mentale est rare.

Le diabète insipide y est fréquent et non pas le diabète sucré.

Dans de nombreux cas, on trouve à son origine une cause cérébrale organique. Ce syndrome peut débuter à n'importe quel âge. Il ne peut donc être confondu avec le sujet qui nous intéresse.

Au stade 3, le problème du diagnostic ne se pose plus théoriquement lorsque le syndrome est typique et complet.

Le diagnostic de ce syndrome peut être beaucoup plus difficile si l'on admet l'existence de formes frustes ou incomplètes. Plusieurs cas ont été présentés dans la littérature.

- 2 malades de ZELLWEGER (40) présentent tous les signes du syndrome sauf l'hyperphagie et l'obésité qui ne sont pas apparues respectivement à 4 ans et à 6 ans 1/2.

- JENAB (21) décrit un malade ressemblant aux autres mais dont les organes génitaux externes sont normaux, bien que petits. Ce sujet présente, de plus, une polyglobulie.

- Le sujet de VILLARES (42) présentait un électromyogramme et une biopsie musculaire pathologiques. Ces 2 examens étaient en faveur d'une atteinte neurogène périphérique.

VI.- E T I O L O G I E

Devant l'existence fréquente d'un traumatisme obstétrical ou d'une anoxie on pourrait évoquer à l'origine de ce syndrome l'existence de lésions cérébrales définitives responsables de l'encéphalopathie, et de lésions hypothalamiques à l'origine des troubles du métabolisme des graisses, des glucides et des troubles de la faim. Mais les examens complémentaires (L.C.R.) n'ont jamais confirmé ce fait.

De plus l'adynamie anténatale, le faible poids de naissance et la post-maturité situent le début des troubles avant la naissance.

Il faut donc éliminer l'étiologie néo ou post-natale.

Ce point étant acquis, l'origine peut être génétique, ou bien la cause peut intervenir très tôt après la conception.

- Les antécédents familiaux ne sont pas d'un grand intérêt. Seul, le cas décrit par GABILAN et ROYER (15, 16) d'un frère et d'une soeur atteints de ce même syndrome est troublant et peut faire envisager l'existence d'une maladie héréditaire familiale. Malheureusement dans la centaine d'observations connues, ce fait reste unique et l'hypothèse semble peu probable.

- L'association d'anomalies génitales chez le garçon et de dysmorphies telles que l'hypoplasie de l'émail dentaire, le palais ogival, et l'acromicrie serait en faveur d'une embryopathie.

Mais les conditions de grossesse ne nous apportent aucun indice permettant d'évoquer une embryopathie infectieuse ou toxique.

- L'existence d'aberrations chromosomiques n'apporte pas d'éléments en faveur d'une origine génétique car les anomalies sont toujours différentes et on ne peut jamais rapporter avec certitude les troubles existant, à l'anomalie chromosomique.

- Un désordre hypothalamique a été souvent évoqué par les auteurs. Il expliquerait de nombreux symptômes; mais quelle serait sa nature?

Nous ne pouvons donc tirer aucune conclusion précise sur l'étiologie de ce syndrome. On peut seulement penser que son origine est constitutionnelle et non acquise, peut-être héréditaire? S'agit-il d'une lésion fondamentale donnant naissance à des tableaux cliniques voisins, ou au contraire ce syndrome doit-il être démembré en plusieurs entités étiologiques distinctes?

Peut-être des études plus poussées, tant génétiques que métaboliques ou neuro-pathologiques pourront cerner de plus près le problème.

III.- TRAITEMENT ET PRONOSTIC

Le seul traitement envisagé est le traitement symptomatique. Il varie avec le stade évolutif de l'affection.

Dans la première phase : c'est un problème de nursing et de gavage pour palier à l'hypotonie et aux difficultés alimentaires.

Les risques sont ceux d'atélectasie et de pneumonie par inhalation.

Dans la deuxième phase : c'est un problème orthopédique (scoliose, etc...) et surtout la lutte contre l'obésité par un régime hypocalorique et des anorexigènes.

Ce traitement a une action variable selon les cas.

La réponse est souvent nulle, mais il mérite d'être tenté avec persévérance car il permet une amélioration du comportement, de l'activité physique et il peut prévenir l'installation du diabète.

De plus l'obésité peut être responsable directement de la mort du malade quand son ampleur entraîne un syndrome de PICKWICK (JENAB (21)).

Dès ce stade on doit s'occuper de l'éducation de ces enfants pour leur permettre ultérieurement la meilleure insertion sociale possible.

Le traitement du diabète sucré est avant tout diététique. Le simple régime hypocalorique peut suffire à le faire disparaître. S'il en est besoin, on peut associer la tolbutamide ou l'insuline.

Ce diabète a généralement un bon pronostic (à court terme, car on n'a pas le recul suffisant pour connaître l'évolution lointaine) mais ses complications dégénératives peuvent être responsables d'une mort précoce (Malade de PRADER) (37).

Traitement de la cryptorchidie

On peut tenter un abaissement chirurgical des testicules après traitement préalable par gonadotrophines.

C O N C L U S I O N S

Le syndrome décrit par WILLI-PRADER et LABHARDT se rencontre avec une fréquence non négligeable.

Il réalise une entité clinique indiscutable, de reconnaissance facile, en dehors de la période néonatale. Cependant, aucun des symptômes le constituant n'est absolument constant.

Il en existe un grand nombre, mais les plus importants pour le diagnostic sont :

- l'hypotonie,
- l'hypogonadisme,
- la débilité mentale (hypomentia), et
- l'obésité.

On peut les résumer par l'abréviation H.H.H.O.

Aucune étiologie certaine ne peut être reconnue.

Le pronostic vital est fonction des troubles de la période néonatale, de l'obésité et du diabète.

L'insertion sociale dépend du degré de débilité mentale.

Le principal traitement doit être la lutte contre l'obésité.

A l'avenir, les examens devraient s'orienter vers la découverte de l'étiologie.

VU : Le Président de la Thèse :

J. ROGET

VU et Permis d'Imprimer
Grenoble, le 3 Mai 1972

Le DOYEN de la Faculté
de Médecine :

G. CABANEL

B I B L I O G R A P H I E

I. - H.N. ANTONIADES, J.A. BOUGAS, H.M. PYLE, R. CAMERINI-DAVALOS, K. GUNDERSEN.
Studies on the state of insulin in blood, the regulation of "free" insulin and insulin complexes in the blood of diabetic and nondiabetic subjects.
New Engl. J. Med. I962, 267, 953.

2. - H.N. ANTONIADES, GUNDERSEN K., P.M. BEIGELMAN, H.M. PYLE, J.A. BOUGAS.
Studies on the state transport and regulation of insulin in human blood.
Diabetes, I962, II, 26I.

3. - J. BATTIN, J.Cl. MARCHAND.
J. BATTIN, X. AZANZA, J. ALBERTY.
Syndrome de Prader-Willi-Labhardt chez une fille, avec évolution d'un diabète insulinoprive.
Arch. F. Péd. Octobre I970, 28, n° 8, 86I-863.

4. - E.M. BUHLER, R. ROSSIER, I. BODIS, V. VUILLET, U.K. BUHLER, G. STALDER.
Chromosomal translocation in a mentally deficient child with cryptorchidism.
Acta Paed. Mars I963, 52, I77-I82.

5. - J.W. CONN, S.S. FAJANS.
The prediabetic state.
Amer. J. Med. I96I, 3I, 839-850.

6. - A. DOUSSET.
Tests de tolérance au glucose.
Gazette médicale de France. Ier Juillet I960, 67, I523-I530.

7. - H.G. DUNN, DK FORD, N. AUERSPERG, J.R. MILLER.
Benign congenital hypotonia with chromosomal anomaly.
Pediatrics. I96I, 28, 578.

8. J. DUVAL.
Thèse Lyon, I965.

9. - W.K. ENGEL, L. HOGENHUIS.
Genetically determined myopathies. (H2O syndrom.)
Clinical orthopaedics and related research I965, n° 39, 54.

IO. - P.R. EVANS.
Hypogenital dystrophy with diabetic tendency.
Guy's Hosp. Rep. I964, II3, 207-222.

II. - F.R. FORD.
Diseases of the nervous system in infancy, childhood and adolescence.
Fifth edition, C. Thomas Ed., Springfield. I966, 36-37.

I2. - H. FORSSMAN , B. HAGBERG.
Prader-Willi syndrome in boy of ten with prediabetes.
Acta Paediat. I964, 53, 70.

I3. - FRACCARO, GASTALDI.
La pathologia della syndroma di Laurence-Moon-Biedl.
Folio hered. et path. I953, 2, I77.

I4. - C. FRANCKE.
The gonads in the Laurence-Moon-Biedl syndrome.
J. Clin. Endocrinol. Metab. I950, IO, I08-III.

I5. - J.C. GABILAN.
Syndrome de Prader, Labhardt et Willi.
Journées de Pédiatrie. Paris, I962, I, I79-I85.

I6. - J.C. GABILAN, P. ROYER.
Le syndrome de Prader, Labhardt et Willi.
Arch. françaises de Pédiatrie, I968, 25, n° 2, I2I-I49.

17. - M.D. HAYWARD, B.D. BOWER.
Chromosomal trisomy associated with the Sturge-Weber syndrome.
Lancet. I960, 2, 844.

I8. - D. HOEFNAGEL, P.J. COSTELLO, K. HATOUM.
Prader-Willi syndrome.
J. Ment. Defic. Res. I967, 2, I-II.

I9. - C. HOOFT, C. DELIRE, CASNEUF.
Le syndrome de Prader, Labhardt-Willi-Fanconi.
Etude clinique endocrinologique et cytogénétique.
Acta. Paed. Belgica I966, 20, Fas. I. 27-49.

20. - C. HOOFT, C. DELIRE, P. THEVELIN.
Syndrome de Prader avec diabète sucré.
Acta. Paed. Belg. 1967, 2I, Fasc.3, 193-206.

2I. - M. JENAB, I.L. ROSWITH, M. CHIGA, A.M. DIEHL.
Cardiorespiratiory syndrome of obesity in a child.
Pediatrics. Juillet 1959, 24, 23-30.

22. - S. JOHNSEN, J.D. CRAWFORD, H.A. HAESSLER.
Fasting hyperlipogenis : an inborn error of energy metabolism in Prader-Willi syndrome.
77 th Annual Meeting of the American Ped. Society.
Atlantic City 20 May 1967
Ameri. J. dis. child. 1967.

23. - J. JUUL; DUPONT.
Prader-Willi syndrome.
J. Ment. Def. Res. 1967, 2, I2.

24. - M. KODANI.
The supernumerary chromosome of man.
Amer. J. Hum. Genet. 1958, IO, I25.

25. - M.C. KUSIK.
Mendelian Inheritance in man.
Second Edition 1968.
The Johns Hophins Press. Baltimore.

26. - J. LANDWIRTH, A.H. SCHWARTH, J.A. GRUNT.
Prader-Willi syndrome.
Amer. J. Dis. Child. Aug 1968, II6, 2II-2I7.

27. - F. LARBRE, M.J. FREYCON, J.B. COTTON, Mlle DUVAL.
Une observation de syndrome de Willi-Prader-Labhardt.
Pédiatrie 1965, 20, n° 4, p. 349.

28. - B.M. LAURANCE.
Hypotonia, obesity, hypoganadism and mental retardation in childhood.
Arch. Dis. Child. Déc. 196I, 36, 690.

29. - B.M. LAURANCE
Hypotonia, mental retardation, obesity, and cryptorchidism associated with dwarfism and diabetes in children.
Arch. Dis. Child. 1967, 42, I26-I39.

30. - H. LESTRADET, J. BESSE, P. GRENET.
Le diabète de l'enfant et de l'adolescent.
Librairie Maloine Paris.

3I. - H.T. LYNCH, A.R. KAPLAN, M.J. HENN, A.J. KRUSH.
Familial coexistence of diabetes mellitus, hyperlipernia, short stature and hypogonadism.
Amer. J. Med. Sci. Sept. I966, 252, 323-330.

32. - MONNENS, KENIS.
Enkele onderzockingen bij een patient met het syndrom van Prader Willi.
Maandschr. Kindergeesk I965, 33, 482.

33. - J.D. MURKEN, D. VOGT, I.HEHENBERGER.
Blutgerinnungsstörung (Faktor IX. Mongol)
Beim Prader-Willi Syndrom.
Arch. Kinderheilk; Avril I966, I74, 6I-65.

34. - C. PONTE, J.P. NUYTS.
Le syndrome de Prader-Labhardt et Willi.
Médecine infantile n° 6, Juin-Juillet I968. 4I7-424.

35. - A. PRADER, A. LABHARDT, H. WILLI.
Ein syndrom von adipositas, kleinwuchs, kryptorchidismus und oligophrenie nach myatonieartigen zustand im neugeborenen alter.
Schweiz Med Wschr. I956, 86, I260.

36. - A. PRADER, H. WILLI.
Das syndrom von imbezillität, adipositas, muskelhypotonie, hypogenitalismus, hypogonadismus und diabetes mellitus, mit myatonie anamnese
Verch 2. int. Kongr. psych. Entw. Stor. Kindes. Alt.
Wien I96I, Part I, 353-357, I963.

37. - A. PRADER, A. LABHARDT, H. WILLI, FANCONI G.
Ein syndrom von adipositas, Kleinwucks, kryptorchismus und idiotie...
VIII° International congress of pediatrics. Copenhagen I956, I3.

38. - J. ROGET, Cl. MOURIQUAND, Y. BERNARD, J. PATET, J. JOBERT, C.GILLY.
Syndrome associant adiposité, cryptorchidie et retard mental, accompagné d'une aberration chromosomique.
Pédiatrie I965, 20, n°3, 295.

39. - P. ROYER
Le diabète sucré dans le syndrome de Willi-Prader.
Journées annuelles de diabètologie I963 p. 9I-99

40. - H.J. SCHNEIDER, H. ZELLWEGER.

Forme fruste of the Prader-Willi syndrome (H.H.H.O.) and balanced D/E translocation.

Helvetica Paed. Acta. 1968, 2, I28-I36.

4I. - THIEFFRY, ARTHUIS, BARGETON.

Quarante cas de maladie de Werdnig-Hoffmann.

Revue de neurologie I955, 93, n° 4, 62I.

42. - E.S. VILLARES, MM. ESTEBAN, O.D. MAYO.

Amiotonia congenita con sindrome de Prader-Willi incompleto.

Bol. Soc. Cast. Leon Ped. I964, 5, n° I8, I9I-208.

43. - J. WALTON.

Amyotonia congenita a follow up study.

Lancet Juin I956, I, I023-I028.

44. - J. WALTON.

The amyotonia congenita syndrome.

Proc. Roy. Soc. Med. I957, 50, 30I-306.

45. - E. WEISS.

Cerebral adiposity with nerve deafness, mental deficiency and genital dystrophy.

Amer. J. Med. Sci. I932, I83, 268.

46. - H.U. ZELLWEGER, J.W. SMITH, M. CUSMINSKY.

Muscular hypotonia in infancy, diagnosis and differentiation.

Rev. Canad. Biol. I962, 2I, n° 3 et 4, 599-6I2.

47. - H.U. ZELLWEGER, H.J. SCHNEIDER.

Syndrome of hypotonia, hypomentia, hypogonadism, obesity, (H.H.H.O.) or Prader-Willi syndrome.

Amer. J. Dis. Child. May I968, II5, 588-598.

- S E R M E N T   D' H I P P O C R A T E -

En présence des Maîtres de cette Faculté, de mes chers condisciples, devant l'effigie d'Hippocrate.

Je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'Honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail, je ne participerai à aucun partage clandestin d'honoraires.

Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les moeurs, ni à favoriser le crime.

Je ne permettrai pas que des considérations de religion, de nation, de race, de parti ou de classe sociale viennent s'interposer entre mon devoir et mon patient.

Je garderai le respect absolu de la vie humaine.

Même sous la menace, je n'admettrai pas de faire usage de mes connaissances médicales contre les lois de l'humanité.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leur père.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes Confrères si j'y manque.